

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE TLR7 EN PACIENTES
CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E INFECCIÓN
VIRAL PREVIA.**

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE

“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D. JOSE MARÍA MILIÁN MARTÍNEZ

Tutor/a:

**PROF. DR. D. JOSÉ ANDRÉS ROMÁN
IVORRA**

Cotutor/a:

D. SAMUEL LEAL RODRÍGUEZ

Valencia, a 11 de mayo de 2021



(Página dejada en blanco deliberadamente)



(Página dejada en blanco deliberadamente)



(Página dejada en blanco deliberadamente)

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer tanto a mi tutor, el profesor Dr José Andrés Román Ivorra como a mi cotutor, Samuel Leal Rodríguez, ya que durante este tiempo de pandemia me han dedicado su preciado tiempo después del grandísimo esfuerzo que han realizado por la sociedad. Ambos han sabido transmitirme un disfrute por lo que hacen de lo más puro y real. Samuel ha dedicado tardes post consulta en debatir conmigo y me ha sabido guiar, aportándome esa calma que necesito cuando algo me abruma. José ha sabido ponerme en perspectiva, aprender a valorar la necesidad por los pequeños detalles y el entendimiento de los procesos que generan enfermedades desde el primer día de clase “haciéndome brillar los ojos cada vez que entendía algo”. Que dos grandes profesionales hayan dedicado su tiempo en mí de esta manera solo me saca una sonrisa de oreja a oreja. Tampoco podría olvidarme de todo el servicio de Reumatología de “La Fe”, en especial a Elena, por su capacidad titánica de realizar esfuerzos y a Roxana y a Luis, quienes me hicieron vivir mi primera experiencia asistencial (de prácticas) sintiéndome valorado. Esto significó un gran empujón en la consecución de mi objetivo.

En segundo lugar me gustaría agradecer a mi familia el apoyo continuo y su dedicación hacia mí desde el día de mi nacimiento. Empezando por mis padres, continuando con mis tíos y mis primos y finalizando con mis abuelos, quienes me han criado y me han hecho ser como soy hoy en día. Desde que comencé el colegio he sido un privilegiado por todo lo que me han aportado en cuanto a mi educación personal, no solo escolar.

Creo que ciertos compañeros míos, y ellos saben perfectamente de quienes hablo, me han apoyado y me han hecho disfrutar de este camino a su lado a lo largo de la carrera. Sinceramente no sé si habría acabado sin su apoyo en todo momento.

También me gustaría agradecer a todas las personas que me han limado mis asperezas emocionales y espirituales, ayudándome a comprender la esencia del ser humano y las diferencias interindividuales que le dan sentido a la relación médico paciente. He aprendido a no diferenciar entre individuos y a escuchar activamente a la gente gracias a gente de otras culturas que ha aparecido en mi vida, gracias a mis viajes a Alemania y a mi año trabajando



en The Fitzgerald. Sin estas experiencias no habría llegado hasta este TFG ya que no habría sido capaz de razonar ni valorar ciertas cosas esenciales para mi hoy en día.

En último lugar, me gustaría destacar la figura de mi abuelo, quien falleció en cuarto de carrera pero siempre que me veía se interesaba y vivía mi pasión por la medicina como si fuese la suya. Gracias abuelito por hacerme creer en mi mismo. Como me pediste con una sonrisa en la cara cuando estabas con síndrome confusional agudo pero recuperaste la lucidez transitoriamente: “A estudiar”, y yo encantado de hacerlo. Por mi, porque esto es lo que va a hacer felices a todos los que me quieren; mi inversión personal.

Gracias a todos

(Página dejada en blanco deliberadamente)

Índice

1.	Resumen	13
2.	Abstract.....	15
3.	Introducción.....	17
3.1.	Epidemiología del LES.....	17
3.2.	Los Virus: Estructura y Clasificación.....	19
3.3.	Fisiopatología del LES	21
3.4.	Papel del sistema inmune innato en el LES.....	22
3.5.	Papel del sistema inmune adaptativo en el LES	24
3.6.	Defensa del Organismo frente a Virus	27
3.7.	Interferón de Tipo I y su Papel en la Defensa frente a los Virus.....	28
3.8.	Manifestaciones clínicas del LES.....	29
3.9.	Medición de la Actividad de la Enfermedad y del Daño en el LES	35
3.10.	Diagnóstico y clasificación del LES.....	36
4.	Hipótesis	38
5.	Objetivos.....	38
6.	Material y Métodos.....	40
6.1.	Tipo y Diseño de Estudio	40
6.2.	Población de Estudio	40
6.3.	Consideraciones Éticas	40
6.4.	Variables	41
6.5.	Recopilación de Datos	41
6.6.	Metodología.....	41
6.7.	Análisis Estadístico.....	44
7.	Resultados.....	45
8.	Discusión	53
9.	Conclusiones.....	57
10.	Anexos.....	59
10.1.	Anexo I (Figuras).....	59
10.2.	Anexo II (Tablas).....	65
10.3.	Anexo III (Resultados)	72
10.4.	Anexo IV (Variables)	74
10.4.1.	Demográficas.....	74
10.4.2.	Clínicas	74



10.4.3.	Analíticas	76
11.	Bibliografía	79



(Página dejada en blanco deliberadamente)

1. Resumen

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica. En su patogénesis intervienen los receptores Toll-like (TLR) 7 y 9, que activan las vías de interferón e intervienen en la respuesta inmune frente a virus.

Objetivo

Analizar la posible asociación entre niveles séricos de TLR7 y las infecciones virales previas en pacientes con LES.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio transversal en pacientes mayores de edad con diagnóstico de LES según criterios SLICC/ACR 2012 y controles sanos procedentes del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Se obtuvieron datos clínicos y demográficos a través de la Historia Clínica electrónica. La extracción del suero y el cálculo de índices de actividad se llevó a cabo en una única visita entre los años 2014 y 2016. La concentración sérica de TLR7 se determinó mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA). El análisis estadístico se llevó a cabo con software R.

Resultados

Participaron un total de 94 pacientes con LES y 35 controles sanos. El valor medio de TLR7 en ambos grupos fue de 1,39 (DE: 0,56) ng/mL y 1,26 (DE: 0,36) ng/mL, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. La concentración de TLR7 se encontró asociada al número de infecciones virales previas ($P=0,0422$) y la edad ($P=0,0046$). No se halló asociación entre la concentración de TLR7 y el sexo, índices de actividad, material genético del virus o perfil de autoinmunidad.

Conclusión

Los individuos con un número mayor de infecciones virales previas por virus ADN presentan mayores niveles séricos de TLR7.

Palabras Clave:

Lupus eritematosos sistémico, TLR7, infección viral.



(Página dejada en blanco deliberadamente)

2. Abstract

Introduction

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic, inflammatory, systemic autoimmune disease. Its pathogeny is due to, between others, toll like receptor (TLR) 7 and 9, which activate an interferon response. Furthermore, they are responsible for the immune response against viruses

Objective

To analyse the possible association between TLR7 serum concentration and viral infections in patients diagnosed with SLE

Methodology

A cross-sectional observational study with adult healthy control patients and adult patients diagnosed with according to SLICC/ACR 2012 criteria was performed. Demographic and clinical data was obtained from the electronic medical record. Serum samples and index calculus was carried out in a medical visit between 2014 and 2016. TLR7 serum concentrations were determined using enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA). A statistical analysis with “R” software was conducted

Results

94 patients suffering SLE and 35 healthy control patients took part. The median TLR7 value in both groups was, respectively, 1,39 (DE: 0,56) ng/mL y 1,26 (DE: 0,36) ng/mL, showing no statistical differences. The TLR7 serum concentration was associated to a higher number of previous viral infections ($P=0,0422$) and age ($P=0,0046$). No association was found between TLR7 concentration and sex, activity indexes, viral genetic material or autoimmune profile

Conclusion

Patients with a higher number of previous viral infections have increased TLR7 serum levels.

Mesh Terms

Systemic Lupus Erythematosus, TLR7, viral infections



(Página dejada en blanco deliberadamente)

3. Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica, de carácter crónico e inflamatorio, caracterizada por la síntesis de anticuerpos capaces de inducir daño tisular mediante diversos mecanismos de hipersensibilidad. El LES cursa, normalmente, con 3 fases bien definidas: una fase preclínica, donde encontramos anticuerpos antinucleares (ANA) circulantes; una fase clínica, caracterizada por la formación de inmunocomplejos (IC) y activación del complemento; y una fase de secuelas, donde predomina la fibrosis desencadenada por la activación fibroblástica en el tejido afecto.

3.1. Epidemiología del LES

El LES es una enfermedad adquirida, de predominio en mujeres (9:1) en edad fértil (15 - 40 años), aunque en la infancia y en pacientes mayores de 65 años la diferencia entre sexos se reduce (1-3). Se trata de una enfermedad que predomina en la raza blanca pese a tener una distribución mundial y ser más grave en la raza afroamericana, siendo 3 veces más frecuente y agresiva (4). Su prevalencia global es muy complicada de establecer debido a las diferencias raciales, siendo de 91/100.000 habitantes en España y de entre 7-253/100.000 habitantes en EEUU. Por otro lado, su incidencia queda recogida en cifras de 1-10/100.000 según la Sociedad Española de Reumatología (SER) (5). Los hispanos y asiáticos también son más susceptibles.

Se trata de una enfermedad poligénica donde intervienen diferentes genes, la mayoría de los cuales están involucrados en la regulación del sistema inmune. El LES cuenta con posible agregación familiar debido a su asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad II (a través de sus alelos HLA DR2 y DR3) (5). Otros genes implicados en menor medida son los genes del factor regulador del interferón 5 (IRF5) y 7 (IRF7), transductor de la señal y activador de la transcripción 4 (STAT4) y Toll-like receptor (TLR) 7, 8 y 9, todos ellos implicados en la respuesta inmune innata y adaptativa. Los déficits de componentes de la vía clásica del complemento (C1, C2 y C4) también predisponen al desarrollo de LES (6).

Asimismo, se han propuesto cambios a nivel epigenético mediante mecanismos de metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y acetilación de histonas (silenciación y activación de la transcripción genética, respectivamente). Se ha observado que en los pacientes con LES existen regiones escasamente metiladas que afectan a genes proinflamatorios que intervienen en la adhesión y migración de los linfocitos CD4, por lo que existe una sobreexpresión de genes proinflamatorios y una mayor activación del sistema inmune (6).

Además de los factores genéticos, existen factores ambientales que actúan como inductores de la enfermedad. Por ello, el principal mecanismo patogénico (a través de diferentes factores desencadenantes) para generar la enfermedad es la muerte celular, ya que este produce cambios neuroendocrinos que afectan a la función celular inmunitaria (4). Otros factores relacionados con la aparición de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos son la exposición a luz ultravioleta B (UVB) (7), infecciones víricas y bacterianas (1), tabaquismo, déficit de vitamina D (8), concentraciones elevadas de estrógenos (9) y algunos químicos ocupacionales (10). Además, al contrario que en otras enfermedades, el alcohol actúa como factor protector frente a la génesis del LES (10).

El LES tiene una evolución crónica y cursa con periodos de actividad y de remisión. La supervivencia ha mejorado, siendo >75% a los 10 años del diagnóstico. Los principales factores que influyen en el pronóstico y la mortalidad son el grado de proteinuria y de uremia, la anemia de cualquier tipo y la afectación del sistema nervioso central. Recientemente se ha observado que los niveles de expresión sérica del ácido desoxirribonucleico mensajero (ARNm) del TLR9 se relacionan de manera directamente proporcional con la severidad de la enfermedad, y por ende, con un peor pronóstico (9). También indican mal pronóstico la raza negra, hipoalbuminemia, hipocomplementemia, hipertensión arterial (HTA) y la trombopenia. Las causas de muerte más frecuentes son las infecciones, la nefropatía y las lesiones neurológicas.

3.2. Los Virus: Estructura y Clasificación

Los virus son las partículas infectivas más pequeñas existentes capaces de producir una enfermedad en el ser humano. Este tamaño permite que sobrepasen algunos mecanismos de defensa del sistema inmune innato tales como las barreras epiteliales, o pequeñas discontinuidades de la piel, haciendo de ellos microorganismos muy infectivos.

Su estructura básica consiste en un virión, el cual está formado por material genético (ADN o ácido ribonucleico (ARN)) junto con una cubierta proteica y, en ocasiones, una membrana rodeando las 2 estructuras previas. El virión puede contener en ocasiones el material genético incluido dentro de la cubierta proteica, formando una nucleocápside. Además, algunos viriones contendrán enzimas en su interior para facilitar la replicación de su material genético. Debido a ello, como carecen de maquinaria generadora de energía o de replicación, los virus son microorganismos intracelulares obligados, debiendo llevar a cabo todas sus acciones en las células del huésped que colonizan, siendo dependientes a sus ciclos celulares. El virión es la estructura responsable del transporte, protección y empaquetado del material genético durante la transmisión de este de individuo a individuo y durante su camino en el interior del organismo colonizado. Esta estructura cuenta con capacidad protectora frente a pH ácido, detergentes y bilis, entre otros. En ocasiones, algunos viriones se encuentran rodeados por una membrana de glucoproteínas y lípidos, la cual los hace más lábiles frente a los mecanismos defensivos citados previamente (11). Debido a la presencia de un tipo de material genético o de más o menos estructuras alrededor del virión, los virus pueden clasificarse en 4 grupos diferentes (esto queda sintetizado en la *tabla 01*):

- Virus ADN: Virus que contiene una molécula de ADN como material genético. Este puede ser monocatenario o bicatenario y lineal o circular: Ejemplos: citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), o virus de la hepatitis B (VHB).
- Virus ARN: Virus que contiene una molécula de ARN como material genético. La molécula de ARN puede tener sentido positivo o negativo, y puede ser de doble polaridad (contiene cadenas de sentidos contrarios estando unidas por sus extremos terminales) o de doble cadena (cada cadena tiene un sentido y están separadas). Ejemplos: Virus de la Gripe, SARS-COV2 o virus de la hepatitis C (VHC).

- **Virus con Cápside Desnuda:** Virus formado por material genético y proteínas estructurales que lo rodean y en algunas ocasiones enzimas y proteínas dedicadas a la colaboración o facilitación de la síntesis del material genético. La nucleocápside contiene las proteínas de adherencia vírica (PAV) que permiten la introducción del material genético en el interior de la célula del huésped.

Ejemplos: Herpesvirus, poliomavirus, papilomavirus

- **Virus con Envoltura:** Virus con cápside desnuda rodeado por glucoproteínas y membrana lipídica. En ocasiones contendrán PAV, que serán específicas, como las nucleocápsides, y en otras, ejercerán otras funciones. Todo virus ARN de polaridad negativa cuenta con envoltura. Ejemplos: virus ARN (-): virus de la gripe A; poxvirus, VEB

Las PAV permiten la unión del virus a los receptores celulares del huésped. Esto es un mecanismo infectivo limitante, ya que existe tropismo de determinadas PAV hacia diferentes receptores celulares, tales como en el VEB por los C3d (CR2) de las células B (12).

Tabla 01 mostrando la clasificación de los tipos de virus e función de su material genético y de sus estructuras.

Material Genético	Estructuras Víricas
ADN	Ausencia de Envoltura/con Cápside Desnuda
ARN	Con Envoltura
ARN + ADN	
ADN: ácido desoxirribonucleico. ARN: ácido ribonucleico	

3.3. Fisiopatología del LES

Actualmente, se cree que la síntesis de anticuerpos antinucleares puede explicarse por una sobreexposición del material genético celular hacia las células del sistema inmune por un aumento de los procesos de muerte celular y/o un defecto en el mecanismo de eliminación del propio material genético (13). Conviene recordar los procesos de muerte celular, representados en la *figura 01*, que ponen a disposición de las células del sistema inmune el material genético propio, con especial importancia del último de ellos en la patogenia del LES:

- Apoptosis: proceso activo de muerte celular programada, caracterizada por la rotura del ADN cromosómico, condensación de cromatina y fragmentación del núcleo y de la célula con liberación al medio extracelular de vesículas con restos celulares rodeados de membrana plasmática.
- Necrosis: muerte accidental de las células causada por cualquier noxa.
- Netosis: consiste en la “explosión” del neutrófilo tras su contacto con microorganismos a través de distintos tipos de receptores. La célula polimorfonuclear llevará a cabo la liberación de un entramado compuesto por histonas, ADN y altas concentraciones de gránulos con enzimas antimicrobianas.

Distintos virus, tales como el parvovirus B19, el VEB (14), el virus de la inmunodeficiencia humano-1 (VIH) u otros retrovirus endógenos (1) podrían estar implicados en la génesis del daño conducente a la liberación del material genético intracelular. Otros agentes agresores, como la radiación ultravioleta, también pueden actuar a nivel genético produciendo alteraciones sobre las cadenas de ADN que provoque el inicio de la cascada apoptótica.

El déficit de las ADNasas contribuye a la permanencia del material genético en el torrente sanguíneo, lo cual aumenta la probabilidad de que sea endocitado por células presentadoras de antígeno (CPA) y su posterior presentación a linfocitos T (15,16).

Debido al déficit en la vía clásica del complemento, cuando ocurra la apoptosis de una célula (bien por daño UV, daño vírico o bacteriano etc.), el material genético de esta no quedará adecuadamente empaquetado, facilitando que quede expuesto en el torrente circulatorio sin ser opsonizado (y tras ello fagocitado) por las CPA.

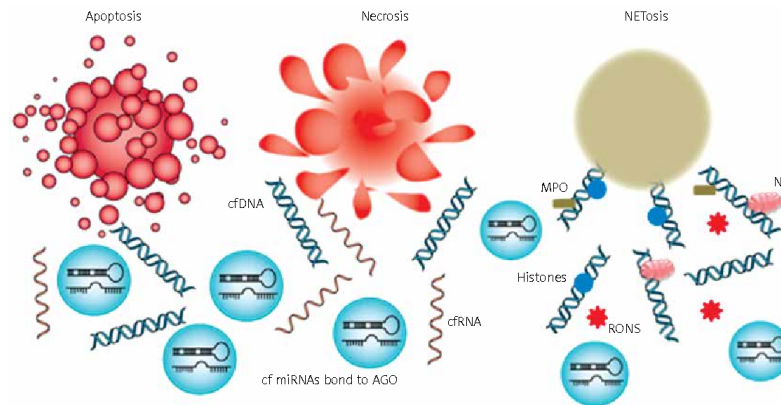


Figura 01, tomada de (17), que muestra los 3 procesos de muerte celular

3.4. Papel del sistema inmune innato en el LES

Las células que constituyen el sistema inmune innato, entre ellas las células dendríticas, poseen receptores PRR (receptores de reconocimiento de patrones) tanto en la membrana celular como intracitoplasmáticos, que son capaces de reconocer patrones moleculares de patógenos (PAMPs) y patrones asociados a daño molecular (DAMPs), estos últimos de origen endógeno. La activación de estos receptores produce la activación de distintas vías que resultan en una mayor síntesis de interferones de tipo I. Los PRR son un grupo heterogéneo de receptores, entre los cuales se encuentran los Toll-like receptors (TLR) capaces de reconocer distintas moléculas procedentes de microbios o liberadas por células propias ante circunstancias de estrés o muerte celular (12,16) .

Molecularmente, los TLR son receptores diméricos o heterodiméricos, pudiendo localizarse en la membrana plasmática celular o en membranas endosómicas del interior celular (18). Existen distintos TLR (1-9) con diferentes ligandos, siendo los TLR 7, 8 y 9 aquellos capaces de detectar ácidos nucleicos. Estos últimos se encuentran a nivel intracelular, como queda representado en la *figura 02*, localizada en el anexo I. Concretamente, TLR7 y TLR8 reconocen ácido ribonucleico monocatenario (ssARN), mientras que TLR9 reconoce ADN bicatenario rico en citosina y guanosa (dsADN-CpG).

Múltiples células del sistema inmune innato y adaptativo presentan estos TLR, entre ellos células dendríticas, macrófagos, linfocitos B y células endoteliales. En este sentido cobran especial importancia las células dendríticas plasmocitoides (CDp) al ser las células del sistema inmune con la máxima expresión de TLR7 y TLR9. De este modo, las CDp son las principales productoras de interferón tipo I del organismo, esencial en la respuesta inhibitoria de la replicación viral.

El reconocimiento de PAMPs o DAMPs en ácidos nucleicos por parte de TLR7 y TLR9 conduce a la activación de vías de señalización intracelulares cuyo efecto final es la activación de genes proinflamatorios (18). Estos TLR en concreto señalizan a través de la proteína citosólica MyD88, la cual activa a su vez los factores nucleares NF- κ B e IRF. El resultado final es la producción de citocinas proinflamatorias por parte de la célula presentadora de antígenos, entre ellas: interferón de tipo I (INF- α e INF- β), interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), moléculas de adhesión (e-selectina) y moléculas coestimuladores de linfocitos T como CD80/CD86 (18). Esta cascada de reacciones puede observarse en la *figura 03*, localizada en el anexo I. Se ha objetivado en los pacientes con LES que existe un ligero aumento en ARNm de TLR 2, 7 y 9 en comparación con controles sanos (16).

El receptor de interferón de tipo I es un heterodímero de dos polipéptidos estructuralmente relacionados, IFNAR1 e IFNAR2, que se encuentran presentes en todas las células nucleadas del organismo. La activación de estos receptores induce la expresión de diversos genes que contribuyen a la respuesta antiviral del organismo, principalmente mediante inhibición de la replicación viral.

La importancia del IFN-I radica en que en los últimos años se ha incorporado a nuestro entendimiento de la etiopatogenia del LES el papel de los interferones de tipo I, hasta el punto de haberse acuñado el término “interferonopatía” para referirse a la expresión aumentada de estas moléculas en la enfermedad. Este nuevo concepto parte del descubrimiento de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en genes que codifican proteínas involucradas en la expresión del IFN-I o en las respuestas celulares al mismo (19). Como ya se ha mencionado previamente, IRF5 e IRF7 son proteínas citoplasmáticas que se dirigen hacia el núcleo celular tras la activación de los TLR endosómicas ante la respuesta

de ARN o ADN. IRF5 e IRF7 actúan como factores de transcripción que promueven la expresión de IFN-alfa y otros mediadores proinflamatorios. La sobreexpresión de los productos finales de esta activación genética resultante de la interacción entre los interferones tipo I y sus receptores, detectados bien en forma de ARNm o en forma del producto proteico final es conocida como firma de interferón.

La célula dendrítica se constituye, pues, como la célula puente entre el sistema inmune innato y el adaptativo. La activación de la célula dendrítica a través del reconocimiento de PAMPs o DAMPs permite la presentación eficaz de péptidos enclavados en sus moléculas de HLA-II al linfocito T CD4⁺ colaborador virgen (Th0), resultando en la activación del mismo, como se observa en las *figuras 04 y 05*, localizadas en el anexo I. La activación de estos linfocitos T facilitará a su vez la colaboración con linfocitos B a través de la sinapsis inmunológica T:B, los cuales acabarán diferenciándose en células plasmáticas productoras de anticuerpos (Ac), como se observa en la *figura 06*, localizada en el anexo I. Por otro lado, las células dendríticas activadas por sus TLR también son capaces de estimular al linfocito B por una vía independiente del linfocito T mediante la secreción de BAFF o factor activador del linfocito B, posibilitando la perpetuación de las señales de firma de interferón.

3.5. Papel del sistema inmune adaptativo en el LES

Uno de los principales mecanismos patogénicos del lupus es la síntesis de Ac por parte de células plasmáticas, los cuales ejercen efectos deletéreos en distintos tejidos del organismo. Las especificidades antigénicas de los Ac en el LES son diversas, pero predominan los anticuerpos antinucleares (ANA) frente a componentes del núcleo celular, principalmente frente a antígenos (Ag) del complejo proteína-ácidos nucleicos que constituyen la cromatina. Existe otro subgrupo de Ac en el LES frente a Ag hallados en el citoplasma celular. Los distintos Ac que aparecen en el LES quedan resumidos en la *tabla 02*, que se encuentra en el anexo II

Los principales mecanismos patogénicos por los cuales los Ac producen daño celular son:

- Hipersensibilidad tipo II o citotoxicidad directa mediada por Ac:

Se trata de una reacción mediada por IgG o IgM frente a antígenos celulares o de la matriz extracelular (por modificaciones de los mismos o inclusiones de Ag externos en las citadas zonas). Estos 2 procesos son responsables de la alteración de los epítomos de superficie del Ag que previamente era reconocido por el sistema inmune como propio, por lo que se inicia una respuesta inmune que será responsable de la eliminación del epítomo ajeno. Este proceso puede realizarse por medio de i) opsonización del Ag por medio de la acción de la fracción constante de la Ig, responsable de la fagocitosis celular ii) formación del complejo de ataque a la membrana (sin inflamación) tras la activación del complemento iii) activación de los linfocitos citotóxicos resultando en citotoxicidad directa sobre la célula con el Ag. Este proceso es dependiente de la concentración de Ag y se basa en la liberación de lisozimas y granzimas por medio de los linfocitos T citotóxicos (20). La reacción de hipersensibilidad tipo II queda representado en la *figura 07*, localizada en el anexo I. Ejemplo: los anticuerpos anti-NMDA.

- Hipersensibilidad tipo III o citotoxicidad mediada por complejos antígeno-anticuerpo (Ag-Ac):

La síntesis de autoanticuerpos del tipo IgG o IgM por medio de las células plasmocitoides frente a un Ag hace que se formen complejos Ag-Ac en sangre periférica y en zonas tisulares concretas (como por ejemplo, en el mesangio renal, Ac tipo ANA). El complemento es el responsable de la eliminación de los IC. Un déficit en los primeros factores del complemento (C1, C2 y C3) impide la unión a la fracción constante de los autoanticuerpos para su eliminación en sangre, por lo que se genera un aumento del Ag en el ratio Ag:Ac. Asimismo, debido al déficit de ADNasas este ratio aun se inclina más hacia el Ag, favoreciendo así la precipitación y la no eliminación en bazo e hígado por fagocitos y monocitos. Este depósito de los IC da lugar a la activación de la vía clásica del complemento, la cual por señales de quimiotaxis atraerá a CPAs a la zona, induciendo inflamación y daño tisular por las mismas. Por ello cuando los IC alcanzan un tejido y se depositan, o el autoanticuerpo formado alcanza su Ag concreto localizado en un tejido específico, se producirá un

daño tisular por la actividad inflamatoria inducida por el complemento (21). Esto queda representado en la *figura 08*, localizada en el anexo I.

El principal mecanismo de daño celular ejercido por los autoanticuerpos en la enfermedad es el de la reacción de hipersensibilidad tipo III, dado que existe un continuo exceso de Ag circulante, lo cual facilita el depósito de los IC. Además, de la mayoría de autoanticuerpos generados, solo unos pocos producen citotoxicidad directa, ya que la mayoría de factores desencadenantes del LES son responsables de exponer material genético (luz UV, lisis celular por citotoxicidad directa por medio de los virus etc), no de alterar proteínas de celulares o de la matriz.

En los pacientes con LES existen alteraciones tanto a nivel del linfocito T como de las células B que dan lugar a la síntesis de Ac frente a Ag propios. Ha de tenerse en cuenta que el principal estímulo para la activación del linfocito B parte de la colaboración con el linfocito T CD4+. A nivel de estos últimos, se ha objetivado en el LES que una vez activados, mantienen durante mayor tiempo la expresión de CD40L (molécula coestimuladora en la sinapsis con linfocitos B). Asimismo, se ha observado que estos linfocitos T producen menor cantidad de IL-2 comparado con linfocitos T control, lo que se traduce en una menor producción de linfocitos T reguladores (Treg), cuya principal acción es la de inhibir la respuesta inmune (2,16).

En definitiva, en el LES existe una alteración de la regulación del sistema inmune tanto innato como adaptativo en la que se genera una respuesta autoinmune que conduce a la activación de células efectoras y síntesis de autoanticuerpos en individuos genéticamente predispuestos sobre los que actúa uno o más desencadenantes ambientales.

3.6. Defensa del Organismo frente a Virus

Como se ha descrito previamente, los virus tienen facilitado su acceso al interior de las mucosas por pequeñas discontinuidades de barreras (que contienen mecanismos de defensa específicos tales como IgA, ácidos o mocos) o a través de las mismas barreras mucosas, alcanzado por ello de manera directa al sistema inmune innato o inespecífico, el cual buscará la limitación de la introducción y replicación del virus en el organismo. Esto lo conseguirá por medio de 2 respuestas inmunes distintas: la celular, caracterizada por las CPA y linfocitos T citotóxicos, y la humoral, respuesta más tardía y secundaria a las interacciones entre las CPA y las células B, que está caracterizada por los Ac específicos frente a los Ag virales (12).

- **Defensa Celular:** la presencia de las PAV en las partículas virales o en las membranas de las células infectadas inician la actividad celular frente a los virus por medio de la activación de las CPA. Su activación e interacción con los mecanismos de defensa del sistema innato (complemento o el complejo mayor de histocompatibilidad) condiciona la síntesis de múltiples citocinas y la quimiotaxis de más elementos de defensa tales como: IL-1, encargada de producir fiebre y vasodilatación para limitar la propagación del virus a nivel sistémico, interferón (IFN) α o β (por medio de las CDp, al interactuar con linfocitos T), las cuales activarán a los linfocitos NK para destruir las células infectadas e iniciarán la respuesta inmune humoral. Por ello, la defensa celular es la responsable de la contención del virus al limitar su producción (22).
- **Defensa Humoral:** la activación de las CPA permite la presentación de los Ag virales a las células B, quienes se diferenciarán en células plasmáticas por el proceso explicado previamente, sintetizando de esta manera Ac específicos frente a los Ag víricos. Los Ac permiten la opsonización y neutralización de los virus extracelulares a partir de sus Ag de la envoltura o de la nucleocápside. Esto impide la acción de las PAV, además de la activación del complemento para eliminar la partícula, de macrófagos para iniciar su endocitosis y la acción de los linfocitos NK para su eliminación. De esta manera se elimina la propagación viral al limitar su alcance del tejido diana (22).

El organismo, al enfrentarse a una partícula viral, reaccionará frente a la misma de una manera similar a la descrita previamente. El sistema antiviral generará una respuesta inmune a través de las CPAs, captará los PAMPs propios de los virus (moléculas bicatenarias de ARN, secuencias de ADN microbiano con oligonucleótidos ricos en CG no metilados), desencadenándose el inicio de la respuesta inmune a través de la misma cascada molecular que el LES: activación de los TLR 7 y 9, dado que los PAMPs virales son agonistas de los mismos, generándose la síntesis de interferón de tipo I (23).

3.7. Interferón de Tipo I y su Papel en la Defensa frente a los Virus

En relación a lo mencionado en el punto 3.4 sobre el IFN-I, debe añadirse que la simple interacción por virus como el VIH o el VHS es capaz de inducir la respuesta de síntesis de IFN por la CDp (16,24). Esto se debe a que el interferón es el principal responsable de la defensa del organismo frente a los virus, produciendo 3 acciones principalmente para ello (12):

1. Inducción del estado antivírico que induce la inhibición de la replicación viral: El estado antivírico se debe a la acción del IFN sobre los receptores de las células vecinas de la secretora de este, lo que permite la síntesis de proteínas antivíricas que se activarán al entrar en contacto con el material genético viral. Cuando esto ocurra se impedirá la replicación celular (y por ende, del virus) de manera indirecta ya que se inhibirá la síntesis de proteínas y se degradará el ARNm. Este proceso dura 2-3 días, tras lo cual las células del organismo retoman su actividad normal.
2. Activación de sistemas antivíricos celulares y humorales: facilitan la expresión de los complejos mayores de histocompatibilidad tipo I, aumentando la activación de los linfocitos T citotóxicos, además de activar a los linfocitos NK
3. Inducción de síntomas gripales para mediar la respuesta inmune frente al virus: son secundarios a la activación y las señales de quimiotaxis de las CPA

3.8. Manifestaciones clínicas del LES

La clínica, y su frecuencia de aparición, que podemos observar en los distintos tejidos y sistemas es la siguiente:

a) Manifestaciones generales (95%):

Entre ellas destacan astenia, anorexia, fiebre, pérdida de peso y malestar general además de artromialgias. Suelen ser la primera manifestación de la enfermedad, especialmente las últimas (dolor simétrico y poliarticular, viéndose la articulación de la rodilla más frecuentemente afectada), pero todos los síntomas son inespecíficos. Las artromialgias son prácticamente constantes.

b) Manifestaciones musculoesqueléticas (95%):

Destaca la presencia de una artritis poliarticular simétrica no erosiva con celularidad linfocítica <2000 células, predominando los IC. Afecta de manera evanescente (24h) o persistente a las articulaciones interfalángicas proximales y las metacarpofalángicas, asociándose en ocasiones a la desviación cubital con hiperflexión e hiperextensión de las mismas (aunque son reducibles). En ocasiones (<15% de los casos) se estará ante una miositis del músculo deltoides y del cuádriceps. Rara vez se afecta la articulación de la cadera, aunque ante la misma se debe sospechar necrosis ósea avascular (5)

c) Manifestaciones cutáneas (70-80%):

Se trata de una manifestación presente en el 70% de los pacientes a lo largo del curso de su enfermedad. El daño en el tejido dérmico y subdérmico (tejido celular subcutáneo, TCS) es debido principalmente a las acciones de los autoanticuerpos Anti-Ro. Puede producir 3 tipos de lesiones en la piel:

○ Crónicas:

Se observarán 3 tipos de lesiones:

- Discoides: son la forma más frecuente de lesión, aunque por lo general no están acompañadas de afección sistémica. Los anti-Ro actúan a nivel de la unión epidérmis-dermis. Se trata de placas eritematosas, bien delimitadas y con zonas atróficas que recurren y se exacerban con la exposición solar. Suelen localizarse en las zonas acrales además de en la espalda y el tórax. Curan dejando una cicatriz atrófica central (25).

- **Paniculíticas:** se trata de placas eritemato-violáceas que muestran la afección del TCS por lo anti-Ro, dejando depresiones en la piel tras su curación rodeadas por piel normal. Se localizan en el porción proximal de las extremidades superiores, en la cara, nalgas y mamas (25).
- **Túmidas:** son lesiones nodulares de superficie violácea que no generan enfermedad sistémica, por lo que no son de interés para el estudio (25).

Esta forma clínica puede aparecer como única manifestación de la enfermedad o junto al resto de manifestaciones sistémicas del LES (7).

○ **Subagudo:**

Alrededor del 50% de los pacientes que sufren este tipo de lesiones cumplen los antiguos criterios de afección sistémica del LES. Son lesiones similares a las crónicas pero que curan sin dejar cicatriz, estando muy relacionadas con la fotoexposición, por lo que se localizan en la cara, cuello, escote, tercio superior de la espalda y áreas expuestas de extremidades. Los autoanticuerpos responsables son los anti-Ro y los anti-La. Además se trata de una forma leve de LES sistémico, ya que los niveles de complemento suelen estar normales o ligeramente descendidos, por lo que el daño renal es mínimo. Destaca la afección articular junto con la cutánea (5,12,26).

○ **Agudo**

Son las lesiones más relacionadas con la forma sistémica, ya que un 75% cumplen con los antiguos criterios diagnósticos- Son lesiones ampollosas y eritematosas de color violáceo, mal delimitadas y de aparición aguda y en relación con la fotoexposición que curan en días o semanas sin cicatriz, por lo que se localizan en mejillas, dorso de la nariz y región subnasal con preservación del pliegue nasolabial. Pueden dejar lesiones hiperpigmentadas. Suelen ser la primera manifestación de la enfermedad (5,12,26).

Además de estas podemos encontrar vasculitis venosas, alopecia (como consecuencia de la cicatriz residual), y úlceras orales no dolorosas en el paladar duro (25).

d) Manifestaciones hematológicas (85%):

El LES puede afectar a cualquiera de las 3 líneas celulares, principalmente por destrucción periférica.

a. Línea eritrocitaria

En hasta un 50% de los pacientes será posible observar anemia. Esta puede ser o bien una anemia normocítica normocrómica, típica de la inflamación crónica (la más frecuente, dándose en el 80% de los pacientes afectados por anemia), o bien una anemia hemolítica autoinmune con test de Coombs directo positivo, con reticulocitos aumentados, hepcidina elevada, aumento de la bilirrubina indirecta y haptoglobina descendida. Cuando existen IC que afectan a la función renal observaremos anemia secundaria a la insuficiencia renal que sufra el paciente.

b. Línea linfocítica

Un 50% de los pacientes presentará leucopenia, concretamente por una linfopenia. Esta linfopenia no está relacionada normalmente con la predisposición por la infección en la mayoría de los pacientes, aunque en un pequeño porcentaje puede ser responsable de las infecciones. Se da, normalmente, durante un brote activo de la enfermedad, generalmente junto con un rash malar e hipocomplementinemia. El uso de la azatioprina y el metotrexato pueden favorecer la aparición de la linfopenia. En caso de infección concomitante por CMV, *Shigella* o VHB puede observarse neutropenia (y/o linfopenia severas).

c. Línea plaquetar

La línea plaquetar es la más afectada de las 3 en el LES. Los pacientes pueden presentar trombopenia como la primera manifestación de la enfermedad o incluso la misma puede ser la única manifestación (por lo que todo paciente con trombopenia idiopática debe de ser estudiado). Puede presentarse de manera crónica y asintomática, moderada y aguda o severa y muy sintomática. En caso de severidad implica una elevada actividad de la enfermedad, con mayor frecuencia de afección sistémica. La trombopenia es debida a secuestro esplénico o destrucción periférica. Frecuentemente, la presencia de trombopenia no tiene significación clínica dado que no existe

una afección cualitativa de la función plaquetar, por lo que la tendencia al sangrado es nula. Si el LES cursa de manera concomitante con síndrome antifosfolípido es posible que a los 5-10 días del inicio del tratamiento con heparina se produzca trombopenia por auto-Ac (propios del síndrome antifosfolípido).

Cuando se dan pancitopenias, estas suelen ser causadas por los propios fármacos (metrotrexato), coinfecciones (parvovirus B19) o por enfermedades tales como síndromes mielodisplásicos o leucemias agudas concomitantes o resultantes.

Además, la mayoría de pacientes presentan la VSG elevada, aunque sin significado clínico. Un aumento de la PCR, actualmente, carece de valor para apoyar una sospecha clínica de infección.

e) Manifestaciones neurológicas (25-75%):

El daño se debe a los Ac anti-NMDA o a los anti-ribosoma P, los cuales producen cuadros psiquiátricos. Los primeros lo harán por citotoxicidad directa mientras que los segundos lo harán a través de cuadros vasculíticos. Los diferentes cuadros psiquiátricos que pueden producir son trastornos del humor, ansiedad, psicosis, TDAH, alteración de la conciencia, convulsiones focales, cefaleas, meningitis aséptica, mononeuritis multiplex, síndrome de Guillain-Barré etc. (27).

f) Manifestaciones pleuropulmonares (50%):

Son lesiones más frecuentes que las cardíacas, existiendo 3 diferentes tipos principales:

- Hipertensión pulmonar:

Se relaciona con los Ac anti-ribosoma P y suele estar acompañada de fenómenos de Raynaud (5,26).

- Neumonitis pulmonar aguda:

Suele tratarse de un dolor pleurítico acompañado de fiebre sin foco de infección, tos y disnea. En ocasiones asocia hemoptisis, quedando en ese caso relacionado a una hemorragia pulmonar. Existe exudado proteico con células LE (polimorfonucleares que contienen el núcleo de una célula B que ha sido fagocitada) y <10000 leucocitos (5,26).

- Hemorragia pulmonar:

Se asocia a la neumonitis pulmonar aguda con hemoptisis, y destaca por su gran mortalidad (>50%). Si no se acompaña de hemoptisis se deberá sospechar una caída del hematocrito junto con la presencia de infiltrados pulmonares (5,26).

- g) Manifestaciones cardíacas (50%):

Es debida, principalmente, a los Ac anti-Ro. Frecuentemente producen una pericarditis diagnosticable por ecografía. La cardiocentesis permite localizar un exudado con células LE. Además, pueden producir afecciones miocárdicas, donde la insuficiencia aórtica reina por encima del resto de las posibles patologías. Además, estos pacientes suelen presentar mayor riesgo cardiovascular ya que por las lesiones renales cuentan con HTA, hipercolesterolemia y aumento de los factores de la coagulación en sangre, lo cual hace que sea más frecuente un IAM en estos pacientes que en la población general (por lo general es 10 veces superior). Los pacientes que sufren LES neonatal, además de sufrir lesiones cutáneas subagudas tienen afectado su sistema de conducción debido a los anti-Ro, existiendo daño directo del nodo-AV (5,28).

- h) Manifestaciones renales (50%):

El daño es producido principalmente por IC formados a través de los ANA y los anti-Ro. Estos Ac se depositan en el glomérulo y en función de donde lo hagan dentro de la estructura glomerular darán lugar a uno de los 4 tipos de patrones de las lesiones glomerulares (debidas a la acción del complemento): II mesangial, III proliferativa focal y segmentaria, IV: proliferativa difusa y V: membranosa. El sedimento permitirá realizar una clasificación del tipo de lesión glomerular ante el que se esté. El daño glomerular supone una microalbuminuria que se debe de compensar a través de un aumento de la síntesis hepática, por lo que los pacientes acuden a consulta con nicturia, HTA por daño renal y en ocasiones edemas de miembros inferiores y párpados (sobretudo si se ve lesión glomerular membranosa).

Además observaremos datos de laboratorio tales como un aumento de creatinina sérica, hipercolesterolemia y aumento de factores de coagulación (5,26).



i) Manifestaciones gastrointestinales (45%):

El peritoneo es, de todas las cubiertas serosas del organismo, la que menos frecuentemente se ve afectada por el LES, siendo por ello raramente la causa de diagnóstico de la enfermedad. Los principales síntomas que presentan los pacientes con afección gastrointestinal por LES incluyen fiebre, náuseas, vómitos diarrea y abdomen agudo (5). Además de ello, es posible que se afecten diferentes órganos en concreto como:

a. Páncreas

Se debe a la inflamación del páncreas debido a los IC que se depositan en él, fenómenos tromboembólicos y la actividad inflamatoria celular. Es más severa que la originada por hábitos enólicos, siendo más frecuente su gravedad cuando el LES se presenta en edad pediátrica y cuando el grado de actividad del mismo es mayor. Cursa con la clínica típica de la pancreatitis, malestar abdominal, fiebre (ocasionalmente), vómitos bilioso etc. (29).

b. Bazo

Este órgano linfóide se ve afectado debido a una vasculitis de sus vasos, la cual impide el correcto funcionamiento del bazo en la eliminación de desechos y génesis de encuentros T:B. Debido a ello produce dolor abdominal además de un mayor riesgo de infección por microorganismos encapsulados, entre otros.

c. Hígado

Su afección puede estar relacionada con el tratamiento del propio LES o con la actividad inflamatoria, pero lo que aparece en periodos activos de la enfermedad. Esta queda expresada por medio de la elevación de las transaminasas. Con respecto a los fármacos responsables destacan la azatioprina y el metotrexato, que lo pueden producir si son empleados durante largos periodos de tiempo. Si con su retirada no desaparece el aumento de AST/ALT será necesario realizar una biopsia, donde puede observarse una hepatitis lúpica (que no es exclusiva del LES, sino una forma crónica de una hepatitis activa).

d. Recto

Se produce cuando el LES afecta, en forma de vasculitis, a los vasos mesentéricos. Debido a ello produce sangrado, siendo por ello obligado descartar patología orgánica del colon.

En determinadas ocasiones, aunque de manera muy extraordinaria, es posible enfrentarse a una enteropatía pierde proteínas. En estos casos clínicos el paciente presentará albúmina baja en ausencia de proteinuria junto con edema maleolar.

3.9. Medición de la Actividad de la Enfermedad y del Daño en el LES

Existen diversos índices que valoran la actividad lúpica entre los cuales destacan el índice de SLEDAI, que es el mostrado en la *tabla 03* (localizada en el anexo II). Este determina la intensidad de acción del LES en el paciente en función de los síntomas que haya experimentado. El LES puede clasificarse por lo tanto en:

- Inactivo: puntuación 0-2
- Leve: 2-4 puntos
- Moderado 4-8 puntos
- Severo o grave: ≥ 8 puntos

Además de ello, las manifestaciones clínicas generan un daño, debido a las alteraciones fisiopatológicas explicadas previamente, que es cuantificable por medio del índice de SLICC. El daño en el LES queda definido como un cambio irreversible, no relacionado con la actividad inflamatoria, ocurrido desde el diagnóstico de LES, verificado por la valoración clínica, y presente al menos durante 6 meses, a menos que fuese secundario a otro proceso. Además debe de tenerse en cuenta que los episodios repetidos deben ocurrir con al menos 6 meses de intervalo para puntuar 2. La misma lesión no puede ser puntuada 2 veces (26). La *tabla 04*, localizada en el anexo II, muestra los ítems valorados en el mismo índice.

3.10. Diagnóstico y clasificación del LES

El diagnóstico del LES es clínico, es decir, emitido por un reumatólogo experto en base a la clínica y las exploraciones complementarias. Los pacientes de la cohorte fueron diagnosticados empleando los criterios SLICC/ACR del año 2012. Estos criterios carecen de diferencias estadísticamente significativas entre sí para establecer el diagnóstico de LES en pacientes adultos, pero destacan por diferencias con respecto a sus parámetros de validez interna y los criterios que emplean para realizar la clasificación de los pacientes de LES (30).

- Criterios de clasificación SLICC: son los mejores para la clasificación de los pacientes adultos como individuos con LES, puesto que cuentan con mayores valores de sensibilidad para el diagnóstico, y permiten clasificar precozmente a los pacientes que sufren LES, antes incluso que los criterios de la ACR. Esto se debe a que cuenta con mayor sensibilidad pero menor especificidad que los de la ACR. Los criterios SLICC se dividen en clínicos e inmunológicos. Son acumulativos y no requieren estar presentes al mismo tiempo. Se clasificará a un paciente de LES si presenta al menos 4 de los criterios clínicos o inmunológicos, debiendo estar al menos presentes 1 clínico y otro inmunológico. Estos criterios tienen en cuenta, de manera independiente, la presencia de una biopsia renal compatible con nefritis lúpica que asocia ANA o anti-ADN positivos para poder clasificar al paciente de LES también. Los criterios de SLICC quedan resumidos en la *tabla 04*, que se localiza en el anexo II.
- Criterios de Clasificación ACR: son los criterios, por excelencia, de clasificación para el diagnóstico del LES juvenil debido a que cuentan con mayor especificidad que los de SLICC. Cuentan con menor sensibilidad que los criterios de SLICC. Para que se pueda establecer el diagnóstico es necesario que se cumplan al menos 4 de los 11 criterios, tanto simultáneamente como secuencialmente. Los criterios de la ACR quedan resumidos en la *tabla 05*, que se localiza en el anexo II.



(Página dejada en blanco deliberadamente)

4. Hipótesis

La activación del sistema inmune innato constituye un paso crucial para el desarrollo de la inmunidad adquirida específica contra Ag. La respuesta primaria a patógenos en el sistema inmune innato está mediada por receptores de reconocimiento de patrones, entre los que se encuentran los receptores *toll-like* (TLR), que reconocen moléculas características de microorganismos y desencadenan una respuesta inmunitaria innata al activar la producción de mediadores inflamatorios. El TLR7 se expresan en compartimentos intracelulares y reconoce los ácidos nucleicos de virus de ARN además de detectar infección intracelular.

Estudios previos postulan que niveles incrementados de TLR7 tienen un papel crucial en las primeras fases del LES como patología autoinmune, ya que se altera el transporte de TLR7 a los endosomas y se produce una sobreexpresión génica de esta molécula. Por otro lado, los pacientes con diagnóstico establecido de LES y con una infección viral previa presentarán mayores niveles de TLR7 sérico que aquellos que no hayan sufrido esta, ya que podrían tener mayores niveles de interferón de tipo I y de Ac en su organismo.

5. Objetivos

El principal objetivo de este trabajo es analizar la posible asociación entre niveles elevados de TLR7 y las infecciones virales sufridas por los pacientes con diagnóstico de LES.

Como objetivos secundarios se plantean:

- Estudiar la prevalencia de infecciones virales en la cohorte de pacientes con LES
- Analizar la asociación entre los niveles séricos de TLR7 y los niveles de autoanticuerpos presentes en pacientes con LES.
- Valorar la relación entre los niveles de TLR7 sérico y parámetros de actividad clínica de la enfermedad.



(Página dejada en blanco deliberadamente)

6. Material y Métodos

6.1. Tipo y Diseño de Estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional transversal de pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC/ACR 2012 y en controles sanos sin enfermedad inflamatoria.

6.2. Población de Estudio

Se reclutaron en primer lugar pacientes con diagnóstico de LES seguidos en consultas externas del Servicio de Reumatología de un hospital terciario.

- Criterios de Inclusión
 - Individuos diagnosticados de LES siguiendo los criterios de clasificación SLICC/ACR 2012
 - Individuos adultos (>18 años)
 - Individuos que firmen el consentimiento informado escrito para así participar en el estudio
- Criterios de Exclusión
 - Pacientes de los que no se disponga de muestra de suero en el momento de la visita clínica.

Se reclutaron también individuos sin ninguna patología inflamatoria autoinmune como población sana.

6.3. Consideraciones Éticas

Todo individuo que ha participado en este estudio fue informado de manera oral y escrita a cerca del mismo (en qué consiste el estudio, cómo se llevaría a cabo, posibles consecuencias, beneficios y perjuicios etc.). El estudio fue aprobado por el comité ético del hospital la Fe. Además, fue llevado a cabo siguiendo los principios y recomendaciones de la declaración de Helsinki de 2013.

6.4. Variables

Se han recogido variables demográficas, clínicas y analíticas. Estas pueden observarse en el anexo IV

6.5. Recopilación de Datos

Todos los datos clínicos y analíticos fueron recopilados a través del programa de historia clínica electrónica Orion Clínic. Estos se han ido incluyendo en una base de datos en formato Access, que se diseñó expresamente para este proyecto.

6.6. Metodología

A todos los individuos se les realizó una evaluación clínica y analítica completa y exhaustiva de donde se obtuvieron datos demográficos, clínicos y analíticos. Además se les ha calculado el índice SLICC para daño acumulado y el índice SLEDAI para la actividad clínica.

La evaluación de las manifestaciones clínicas que se mencionan a continuación de los pacientes se realizó siguiendo el protocolo RELESSER:

- Manifestaciones constitucionales (sí/no)
 - Fiebre (según definición del SLEDAI).
 - Pérdida de peso y linfadenopatía/esplenomegalia (de acuerdo al glosario del BILAG).
- Manifestaciones cutáneo-mucosas (sí/no)
 - Erupción malar, lupus discoide, fotosensibilidad y úlceras orales (criterios ACR)
 - Otras erupciones y alopecia (definiciones SLEDAI).
 - Ulceración cutánea durante > 6 meses (excluyendo trombosis), alopecia crónica cicatricial y cicatrices extensas o secuelas de paniculitis, excluyendo cuero cabelludo o pulpejos (glosario SLICC/ACR DI).

- Manifestaciones articulares (sí/no)
 - Artritis (criterios ACR)
 - Miositis (SLEDAI).
 - Atrofia muscular o debilidad, artritis deformante o erosiva, osteoporosis con fractura o colapso vertebral, necrosis avascular, osteomielitis y rotura tendinosa (Glosario SLICC/ACR DI).
- Manifestaciones respiratorias (sí/no)
 - Pleuritis (Criterios ACR).
 - Alveolitis intersticial/neumonitis y hemorragia alveolar /vasculitis pulmonar (Glosario BILAG).
 - Hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, “pulmón encogido”, fibrosis pleural e infarto pulmonar o resección quirúrgica por causa no maligna (Glosario SLICC/ACR DI).
- Manifestaciones cardíacas (sí/no)
 - Pericarditis (Criterios ACR).
 - Miocarditis, endocarditis de Libmann-Sachs y disfunción valvular (Glosario BILAG).
 - Angina o bypass coronario, infarto de miocardio, cardiomiopatía (disfunción ventricular), enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico $> 3/6$), pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía, claudicación durante 6 meses, pérdida tisular pequeña (pulpejo de los dedos), pérdida tisular importante (dedo o extremidad), y trombosis venosa con tumefacción, ulceración o evidencia clínica de estasis venoso (Glosario SLICC/ACR DI).
- Manifestaciones vasculares (si/no)
 - Raynaud (episodios de vasoespasma en relación con el frío con o sin pérdida tisular).
 - Gangrena digital (Glosario SLICC/ACRDI).
 - Trombosis venosa (Glosario SLICC/ACR DI).
 - Vasculitis (definición del SLEDAI o presencia de púrpura palpable).

- Manifestaciones renales (sí/no)
 - Nefritis lúpica (tipo histológico según la clasificación de la OMS: I, II, III, IV, V, VI).
 - Proteinuria y cilindros celulares (Criterios ACR).
 - Hematuria y piuria (Definiciones SLEDAI).
 - Aclaramiento de creatinina (estimado / medido) $< 50\%$, proteinuria ≥ 3.5 g/24 horas y fallo renal terminal independientemente de diálisis o trasplante renal (Glosario SLICC/ACR DI).
- Manifestaciones neuropsiquiátricas (sí/no)
 - Convulsiones y psicosis (Criterios ACR).
 - Síndrome orgánico cerebral y cefalea lúpica (Definiciones SLEDAI).
 - Deterioro cognitivo (por ejemplo: déficit de memoria, dificultad para el cálculo, pobre concentración, dificultad en el lenguaje hablado o escrito...) o psicosis mayor, convulsiones que precisen tratamiento durante 6 meses, accidente cerebrovascular o resección quirúrgica (por causa no maligna), neuropatía craneal o periférica (excluyendo óptica) y mielitis transversa (Glosario SLICC/ACR DI).
- Manifestaciones oftalmológicas (sí/no)
 - Trastorno visual: cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudado serio hemorragias en la coroides o neuritis óptica (Definición SLEDAI).
 - Catarata(s) en algún momento en cualquier ojo y cambios en la retina o atrofia óptica documentados con oftalmoscopio (Glosario SLICC/ACR DI).
- Manifestaciones gastrointestinales (sí/no)
 - Serositis abdominal y hepatitis lúpica (Glosario BILAG).
 - Infarto o resección intestinal por debajo de duodeno, resección de bazo, hígado o vesícula de cualquier causa, insuficiencia mesentérica, peritonitis crónica, estenosis o cirugía gastrointestinal alta e insuficiencia pancreática que precise sustitución enzimática (Glosario SLICC/ACR DI).
- Manifestaciones hematológicas (sí/no)
 - Anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombopenia (Criterios ACR). Cifra de hemoglobina más baja, sin ferropenia coexistente o Púrpura trombótica trombocitopénica (Glosario BILAG).

- Manifestaciones hormonales (sí/no)
 - Fallo gonadal prematuro y diabetes mellitus (Glosario SLICC/ACR DI).
- Malignidad (sí/no). (Definición SLICC/ACR DI).
- Asociación con otras enfermedades (sí/no)
 - Síndrome de Sjögren: definido mediante Schirmer positivo con tinción corneal, o gammagrafía compatible sin otra explicación, o biopsia glandular.
 - Síndrome antifosfolípido (Criterios de Sydney revisados).

Junto con la analítica, se procedió a la extracción de un tubo extra de sangre periférica para aislar suero de cada uno de los individuos participantes en el estudio. Dicho suero fue almacenado a -80°C hasta su posterior utilización, para la determinación de los niveles de TLR7 a estudio en este trabajo. La concentración sérica de TLR7 se determinó mediante el kit de ELISA *Human TLR7 (Toll-like Receptor 7) ELISA Kit, FineTest®*. La lectura de la absorbancia se realizó utilizando un espectrofotómetro (Halo Led 96).

6.7. Análisis Estadístico

Los datos obtenidos se describirán mediante la media, la mediana, la desviación típica y el primer y tercer cuartil en el caso de variables continuas y mediante frecuencias relativas y absolutas en el caso de variables categóricas. De todas las determinaciones realizadas se estimarán intervalos de confianza al 95% incluyendo también intervalos de confianza para las varianzas. En caso de que haya que determinar asociaciones entre distintas variables continuas estas se analizarán mediante correlación de Pearson en el caso de relaciones lineales y mediante correlación de Spearman en el caso de relaciones no lineales. En el caso de analizar la relación de una variable respuesta frente a diferentes variables predictoras, se utilizarán modelos de regresión lineal multivariante en el caso de variables cuantitativas, o regresión logística multivariante en el caso de variables categóricas. Los p valores inferiores a 0,05 se considerarán estadísticamente significativos. Todos los análisis se realizarán mediante el software R.

7. Resultados

La muestra analizada está compuesta por 94 sujetos diagnosticados de LES y 35 individuos sanos.

El grupo de pacientes presenta una edad media en el momento de la visita de 51,36 (13) años, y el 91,5% son mujeres. La edad media al diagnóstico es de 32,64 (13,89) años, el tiempo medio de evolución desde el diagnóstico es de 19 (10) años. En la población control la edad media en el momento de la visita es de 41,5 (11,4) años, y un 80% de mujeres.

El resultado de la evaluación de las manifestaciones clínicas en los 94 pacientes se refleja en la *tabla 06*.

Tabla 06. Manifestaciones clínicas en pacientes con LES.

Manifestaciones Clínicas	N (%)
Constitucionales	9 (9,57%)
Mucocutaneas	60 (63,38%)
Articulares	48 (51,06%)
Respiratorias	9 (9,57%)
Cardiacas	15 (19,96%)
Vasculares	38 (40,43%)
Renales	13 (13,83%)
Neuropsiquiaticas	14 (14,89%)
Oftalmologicas	10 (10,64%)
Gastrointestinales	1 (1,06%)
Citopenia	64 (68,09%)
Hormonales	9 (9,57%)
Neoplasicas	6 (6,38%)
Otras enfermedades autoinmunes:	
Síndrome Sjögren	13 (13,83%)
Síndrome antifosfolípido	10 (10,64%)

En relación a los biomarcadores clásicos de actividad de la enfermedad, el 18,1% de los pacientes presentaba valores incrementados de la proteína C reactiva (PCR) y el 28,72% de velocidad de sedimentación globular (VSG). En el 59,57% de los casos se evidenció consumo de complemento (C3 y C4), y en el 40,42% una elevación de los niveles del Ac anti-DNA. Respecto al índice de actividad SLEDAI, el 26,6% de los pacientes presentaron actividad moderada/alta (SLEDAI>6). En la *tabla 07* se muestran los resultados obtenidos del análisis de los biomarcadores clásicos de actividad inflamatoria, así como las puntuaciones obtenidas en los índices de actividad y daño estructural utilizados en la cohorte de pacientes estudiados.

Tabla 07. Biomarcadores clásicos de actividad, índice de actividad e índice de daño estructural en pacientes con LES.

Variable	Media (SD)
	Mediana (1er; 3er Q)
PCR	4,98 (10,9) 2,5 (1,2; 4,32)
VSG	26,16 (20,01) 20 (10; 37,75)
C3	107,42 (27,95) 109 (87; 128)
C4	18,19 (8,99) 18 (12; 23)
Anti-DNA	29,94 (50,92) 6,9 (0,6; 37)
SLEDAI	5,35 (4,58) 4 (2; 7,75)
SLICC	1,18 (1,53) 1 (0; 2)

Respecto a la autoinmunidad, el 52,12% de los pacientes presentaba valores séricos elevados de ENAs, el 31,91% incremento de los niveles de Ac antifosfolípido, y el 25,53% tenían el anticoagulante lúpico positivo. En la *tabla 08*, que se encuentra en el anexo III se muestran los resultados analíticos de los 94 pacientes con LES, incluyendo niveles de autoanticuerpos.

Se realizó la determinación de los niveles séricos de TLR7 tanto en pacientes con LES como en controles sanos, obteniéndose unos valores medios de 1,39 (0,56) ng/mL y 1,26 (0,36) ng/mL respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles séricos de TLR7 entre ambas poblaciones de individuos (ver *gráfico 01*).

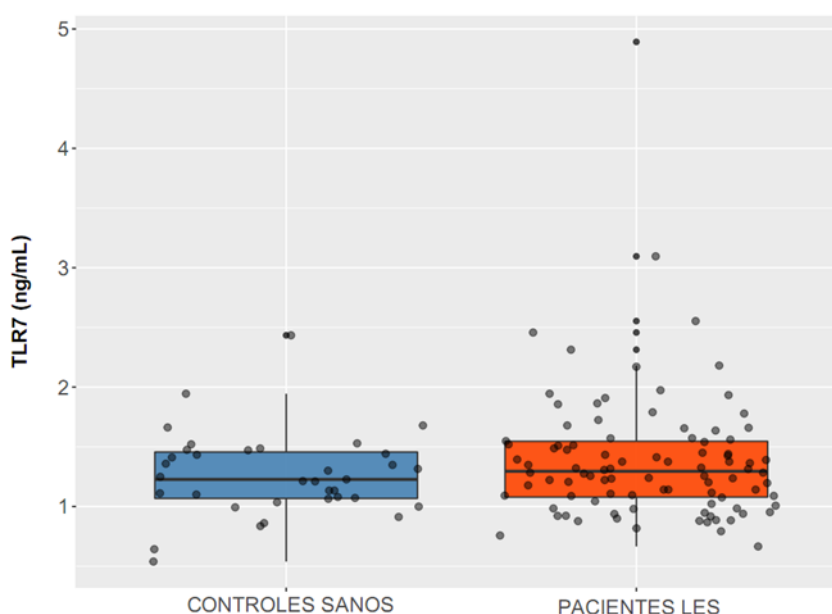


Gráfico 01. Niveles séricos de TLR7 en pacientes con LES y en controles sanos.

Tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TLR7 en función del sexo de los individuos estudiados, pero sí se observaron diferencias en función de la edad de los mismos, siendo mayores los valores de TLR7 en los individuos de más edad ($P=0,0046$) (*gráfico 02*). Sin embargo, no se observa una asociación entre los niveles de TLR7 y el tiempo de evolución de la enfermedad.

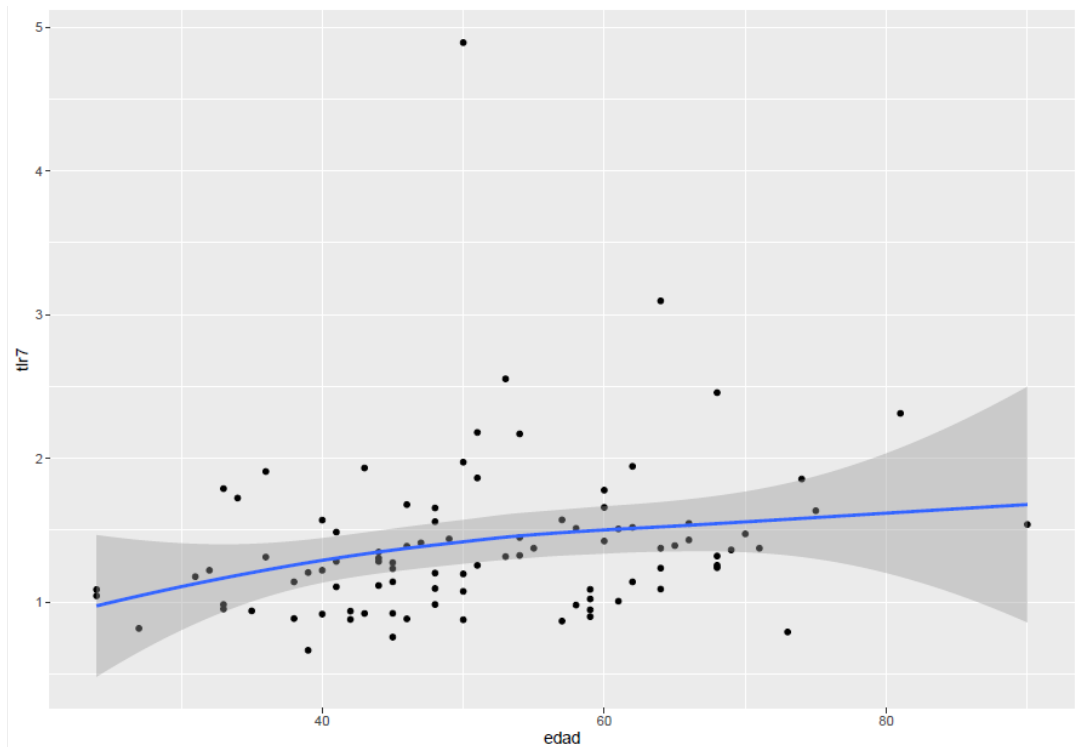


Gráfico 02. Distribución de los niveles de TLR7 en función de la edad de los individuos.

En relación a la actividad clínica de los pacientes, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre los niveles de TLR7 y el índice SLEDAI, niveles de PCR, VSG, C3, C4 ni anti-DNA.

Del total de pacientes con LES, se identificaron infecciones previas por virus VHC en 6 casos, e infección por virus ADN en 51 casos. Entre estos 51 paciente hubo casos con varias infecciones por otros virus ADN, identificándose casos con hasta 4 infecciones diferentes con virus ADN previas a la visita clínica desde el diagnóstico de la enfermedad (*gráfico 03*).

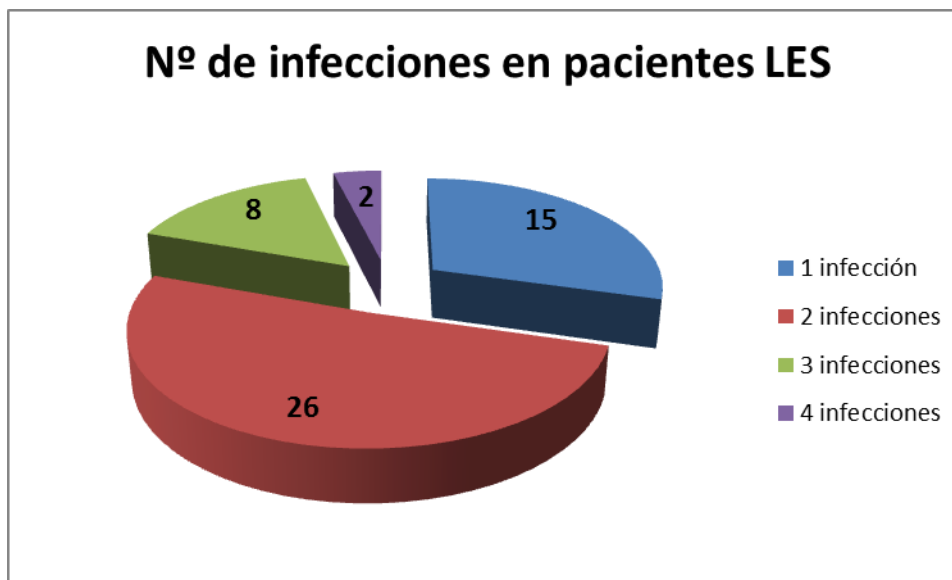


Gráfico 03. Distribución de pacientes según el número de infecciones por virus de DNA.

Además, de los pacientes donde se identificó infección viral, en 46 de ellos solo hubo infección por virus ADN, en 1 paciente hubo una sola infección por virus de RNA (VHC), y en 5 casos se identificaron infecciones tanto con virus ADN como con VHC (*Gráfico 04*).

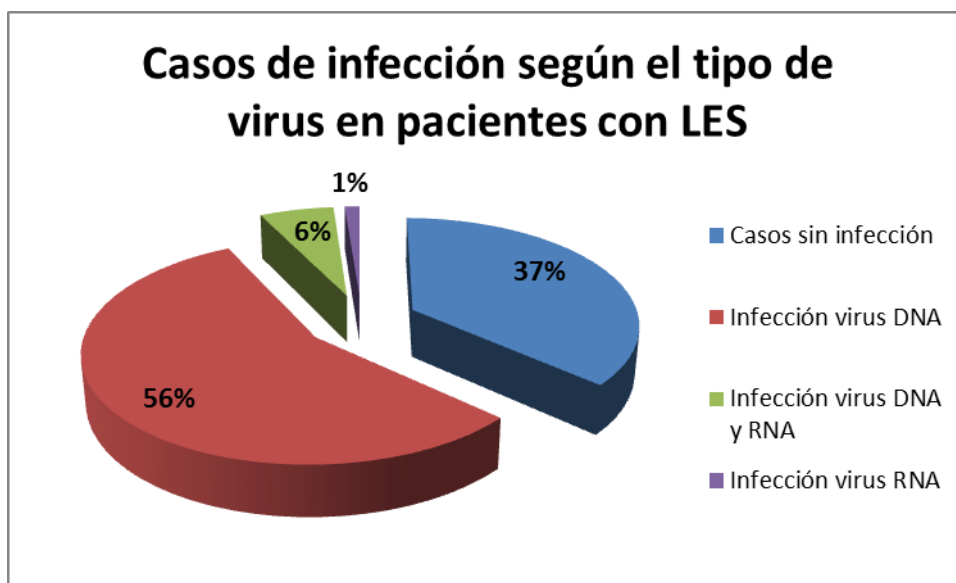


Gráfico 04. Distribución de pacientes según el tipo de virus que origina la infección.

Al analizar los valores séricos de TLR7 en función de las infecciones identificadas en los pacientes, no se observan diferencias en función del tipo de infección (ARN, ADN o ambos) (*gráficos 05 y 06*).

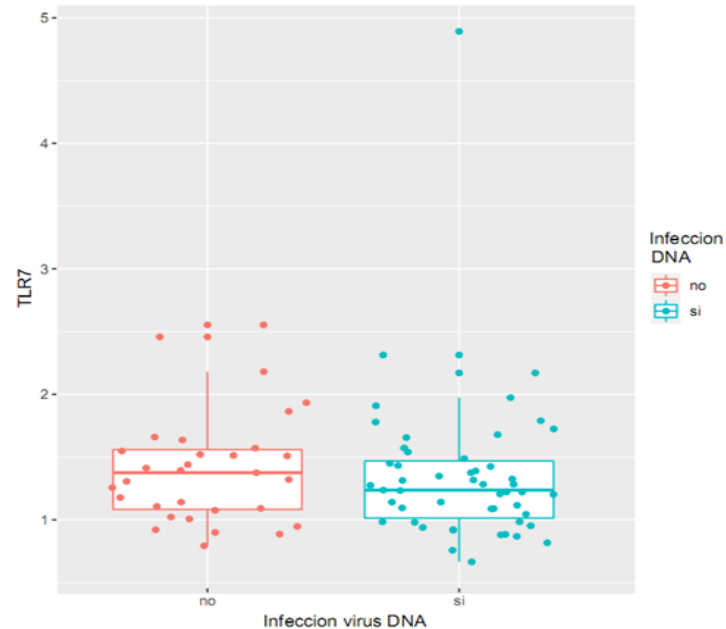


Gráfico 05. Distribución de los valores de TLR7 en función de infección previa con virus de ADN.

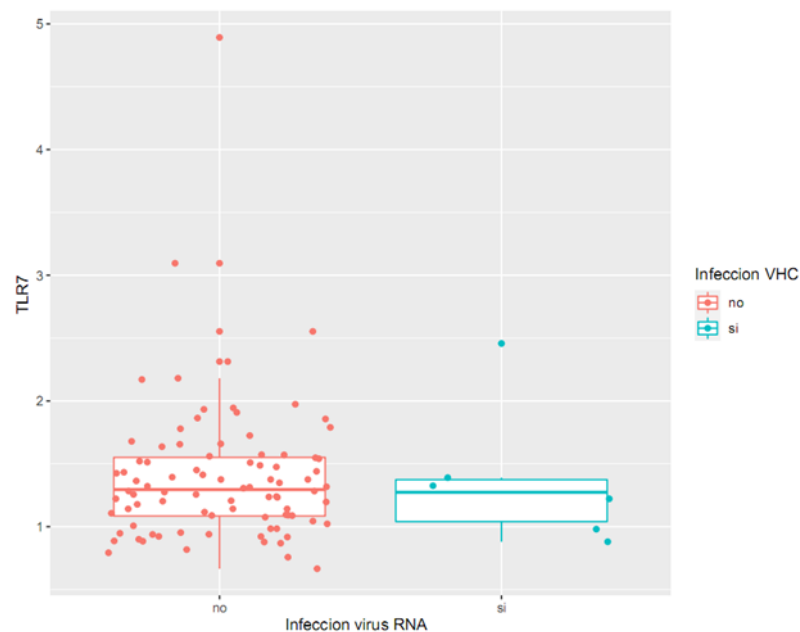


Gráfico 06. Distribución de los valores de TLR7 en función de infección previa con virus VHC.

Sin embargo, sí se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de TLR7 en función del número de infecciones previas con virus ADN, siendo mayores los niveles de TLR7 en los casos con más infecciones por individuo ($P=0,0422$) (*gráfico 07*), y en los casos donde la edad de los pacientes en el momento de la infección es mayor ($P=0,0155$).

La asociación de niveles elevados de TLR7 con mayor edad en el momento de la infección realmente obedece a la asociación observada anteriormente de los niveles incrementados de TLR7 en los individuos de mayor edad.

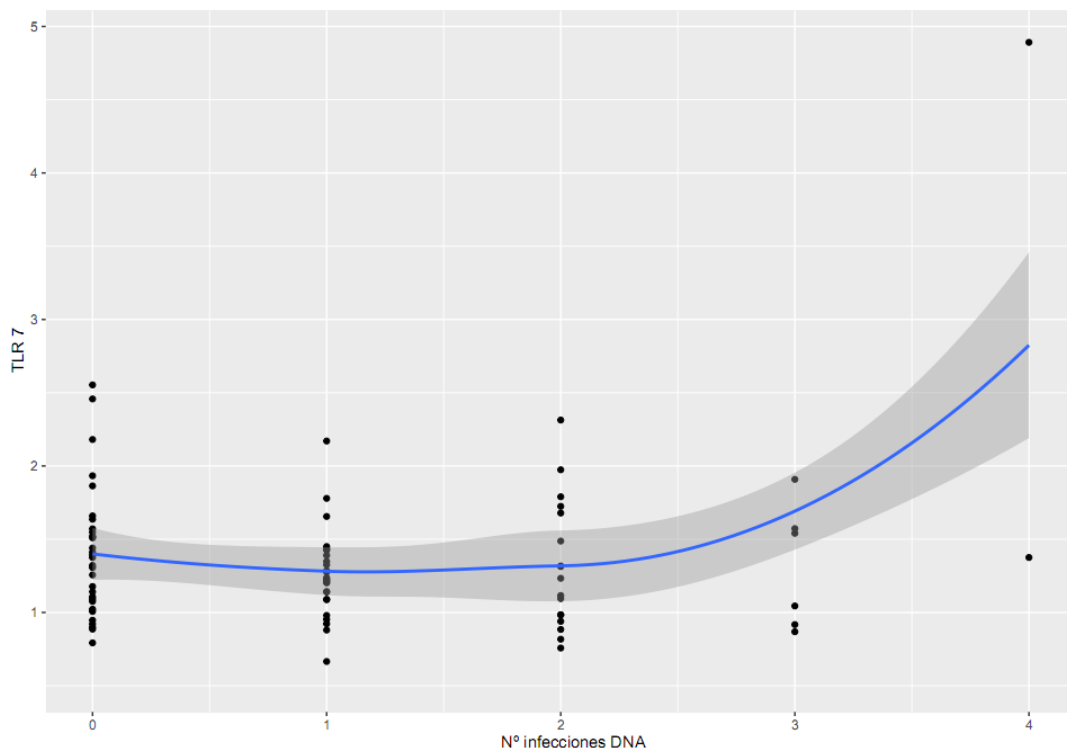


Gráfico 07. Distribución de los niveles de TLR7 en función del número de infecciones por virus ADN por paciente.

En relación a los niveles de autoanticuerpos, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los valores séricos de TLR7 y los niveles de ENAs, Ac antifosfolípido y anticoagulante lúpico.

Por último, se analizaron los niveles séricos de TLR7 en función de la presencia de otras enfermedades autoinmunes coexistentes con el diagnóstico de LES en nuestros pacientes. No se observan diferencias en los valores de TLR7 en función del diagnóstico de Síndrome de Sjögren en nuestros pacientes con LES, pero sí se observa una asociación estadísticamente significativa entre los niveles séricos más bajos de TLR7 y el diagnóstico de síndrome antifosfolípido en los pacientes con LES ($P=0,025$) (*gráfico 08*).

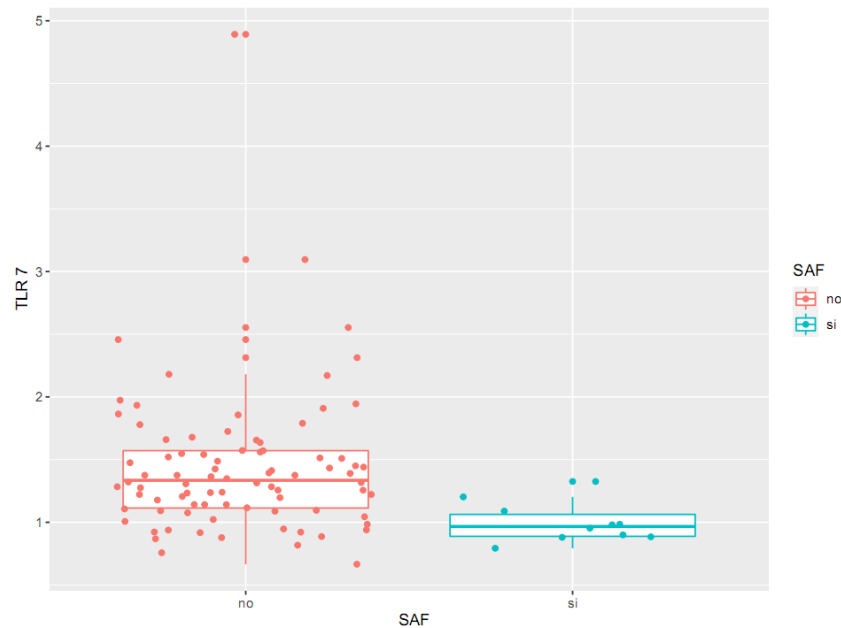


Gráfico 08. Distribución de niveles de TLR7 en función del diagnóstico de SAF en los pacientes con LES.

8. Discusión

La mayoría de mujeres en edad fértil que componen el grupo de estudio, junto con la escasa representación masculina, hace que la muestra sea demográficamente similar a otros grupos de pacientes con LES descritos hasta la fecha. Del mismo modo, la frecuencia de las manifestaciones clínicas registradas son similares a las descritas en la mayoría de las series de pacientes con LES.

Los valores elevados de reactantes de fase aguda y Ac anti-DNA, junto con el consumo de componentes del complemento en casi dos tercios de la muestra, indica que los pacientes presentaban importante actividad clínica a la hora de la recogida de la muestra. No solo los parámetros analíticos indican que los pacientes se encontraban en una fase activa de la enfermedad, sino que medidas compuestas como el SLEDAI indicaron una actividad media moderada/alta. No obstante, el estudio no halló relación entre el nivel de TLR7 y ningún marcador analítico de actividad o índice compuesto. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la concentración de TLR7 entre población sana y pacientes con LES activo, por lo que no cabe pensar que esta molécula sirva como un marcador sérico de actividad de la enfermedad.

A pesar de que diversos trabajos han relacionado el sexo femenino y la concentración de estrógenos con la mayor expresión de TLR7 tanto en modelos murinos como en estudios *in vitro*, en este estudio no se hallaron diferencias significativas entre ambos sexos. Concretamente, se ha relacionado la mayor expresión de TLR7 en individuos femeninos con el hecho de que el gen que lo codifica se halla en el cromosoma X, del cual los individuos femeninos portan dos copias y expresan en sus células de manera bialélica (32). Asimismo, se ha observado que mayores niveles de estrógenos se asocian a valores más elevados de interferón tipo I por mecanismos dependientes de TLR7 (33). De esta manera, se cree que en presencia de estrógenos la función de TLR7 es más eficiente a la hora de activar la transcripción génica y producción de interferones. La ausencia de diferencias entre sexos en el estudio sugiere que pueden existir otros mecanismos intrínsecos al género femenino que conllevan una mayor producción de interferón tipo I, este último involucrado en la etiopatogenia del LES. Por otra parte, la relación observada entre los niveles de TLR7 y la

edad parece responder al mayor tiempo de exposición viral acumulado. Precisamente, este estudio halló diferencias estadísticamente significativas entre el número de infecciones por virus ADN acumuladas en un mismo individuo a lo largo de su vida y un mayor nivel de expresión de TLR7. A este respecto, es destacable que algunos virus – en su mayoría ADN – gozan de una gran seroprevalencia en la población general desde una temprana edad. Así, se estima una prevalencia de infección por virus de la familia *Herpesviridae* (virus ADN) que supera en algunos casos el 90% en la población general: VVZ del 99% en adultos (34), CMV del 95% en mayores de 35 años (35) o VHS-I mayor del 45% (36). Otros, como el parvovirus B19 o el VHB tienen una prevalencia del 76% (37) y 0,1–5%, respectivamente (38). En nuestro medio, las infecciones por virus ARN determinadas en serologías rutinarias son más infrecuentes. Entre ellas, se estima una seroprevalencia de VHC y VIH en nuestro medio de 1,6-2,6% (39) y 0,31% (40), de manera respectiva. El estudio, por haber sido realizado previamente a la pandemia por la actual COVID-19, no registró la presencia de Ac frente a SARS-CoV-2 como evidencia de infección por virus ARN. Puesto que en la muestra predominaron las infecciones por virus ADN, con escasa representatividad de virus ARN, sería interesante determinar en un futuro la expresión de TLR9, puesto que trabajos previos indican una mayor sobreexpresión de dicho TLR en este tipo de infecciones (9).

Tal y como se ha descrito en trabajos previos de poliautoinmunidad desempeñados en el servicio de reumatología de “La Fe” (41) la enfermedad autoinmune más frecuentemente asociada al LES es el síndrome de Sjögren, probablemente en relación con la positividad para Ac anti-Ro (recordemos la positividad para ENA en más de la mitad de la muestra). Por último, la asociación hallada entre bajos niveles de TLR7 y el síndrome antifosfolípido podría estar influida por la edad de dicho grupo de pacientes, compuesto principalmente mujeres jóvenes en edad fértil.

En último lugar, se debería de destacar unas pocas limitaciones que presenta el estudio:

- Imposibilidad de relacionar causalidad de los acontecimientos: dado que se trata de un estudio transversal, este está limitado a establecer relaciones entre las variables estudiadas. Para poder establecer esta relación de causalidad sería necesario realizar un estudio longitudinal con anamnesis de los factores desencadenantes y serologías a la hora de diagnosticar una infección viral y seguimiento en el tiempo hasta que

desarrollasen el LES. Esto permitiría determinar con mayor precisión la existencia de aumentos de la concentración sérica de TLR7 ante la infección de determinados tipos de virus, permitiendo por ello establecer el factor etiológico desencadenante, pudiendo actuar sobre la población susceptible de LES para evitar su desarrollo. La anamnesis detallada permite tener en cuenta el efecto de los factores desencadenantes incontrolables, tales como los rayos UV o el estrés sobre la enfermedad. La serología periódica a realizar debería de contar con virus “anodinos” tales como el virus JC, virus de la gripe o rinovirus, frente a los cuales existen Ac en las serologías de la mayoría de la población general. Estos no se han incluido en el estudio puesto que no se realiza de manera rutinaria en nuestro medio.

- Es posible que se haya cometido un sesgo de selección, dado que los pacientes estudiados pertenecen al servicio de reumatología de La Fe (hospital terciario), lo que implica que a la hora de determinar los índices de actividad estos sean menores de lo que deberían al estar los pacientes de la cohorte en tratamiento. En relación con los pacientes, debido a la abundancia de mujeres en la cohorte, no se puedan apreciar diferencias estadísticamente significativas entre ambos géneros en caso de infección por virus previa al diagnóstico de LES. Se debería de seleccionar, dada la evidencia en diferentes revisiones, un mayor número de pacientes varones para así investigar el efecto de los factores hormonales sobre la expresión de TLR7. Además, habría sido útil comparar a la cohorte de pacientes con LES e infectados previamente con pacientes con LES pero sin infecciones previas para así aislar el efecto de las infecciones virales previas sobre el nivel de TLR7.



(Página dejada en blanco deliberadamente)



9. Conclusiones

Tras el análisis de los datos obtenidos se finaliza este trabajo con las siguientes 4 conclusiones:

- La prevalencia de infecciones por virus ADN en pacientes con LES es del 56% y por virus ARN 1%. La prevalencia en los pacientes con LES e infecciones por virus ADN y ARN es del 6%.
- Los pacientes con LES cuentan con valores séricos elevados de ENA en un 52,12% y de Ac antifosfolípido en un 31,91%. Un 25,53% presentan coagulante lúpico. Pese a estos ascensos, no existen relaciones estadísticamente significativas que los asocien a niveles elevados de TLR7.
- Los pacientes que presenten mayor cantidad de infecciones virales previas por virus ADN contarán con mayores niveles de TLR7.
- El 26,6% de los pacientes de la muestra presenta un parámetro de SLEDAI de actividad de la enfermedad en rango moderado-alto, pero no existe relación estadísticamente significativa entre este parámetro obtenido y los niveles de TLR7.



(Página dejada en blanco deliberadamente)

10. Anexos

10.1. Anexo I (Figuras)

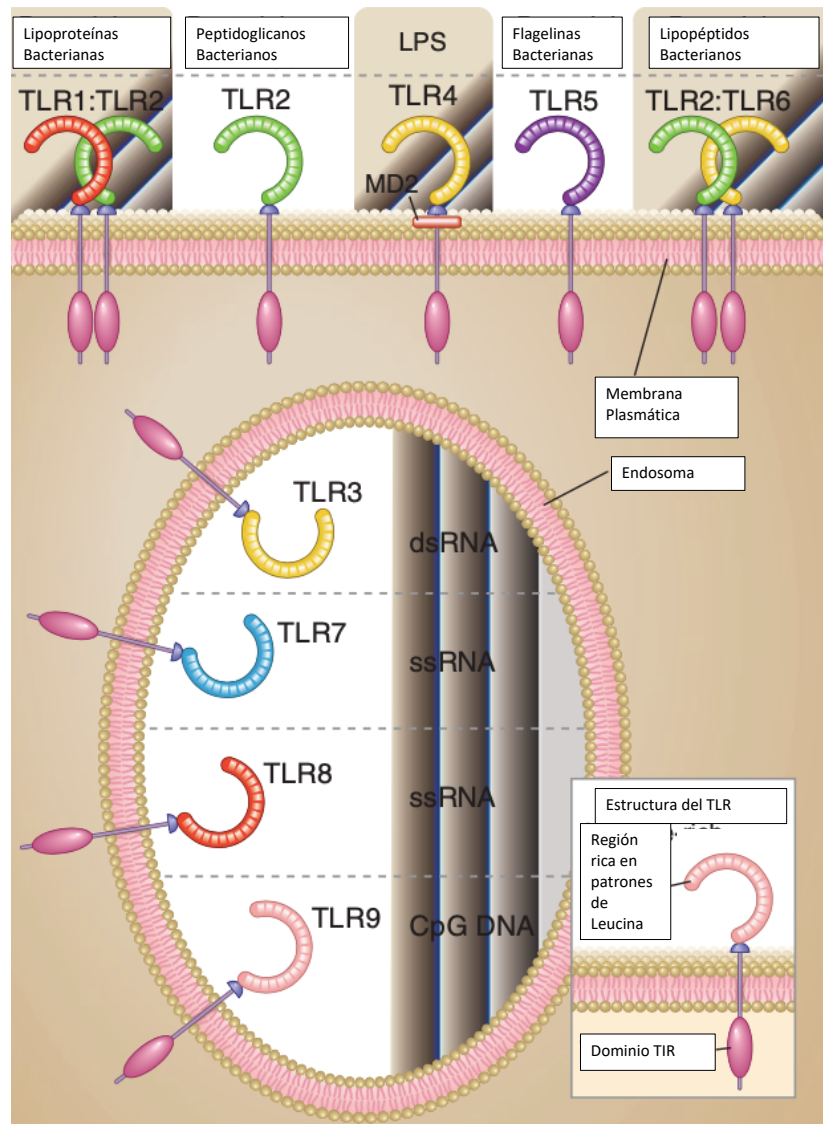


Figura 02: Imagen de la membrana plasmática y endosómica que muestra la localización de los diferentes TLR que existen y los antígenos frente a los cuales se activan. Además muestra su estructura quimérica compuesta por un dominio intracelular TIR y uno extracelular rico en patrones de Leucina. (tomado del (16))

TLR: toll like receptor. dsRNA: ácido ribonucleico de doble cadena. ssRNA: ácido ribonucleico de cadena simple. CpG DNA: islas de citosina y guanina en gran concentración unidas por fósforo TIR: dominio del toll like receptor citoplasmático.

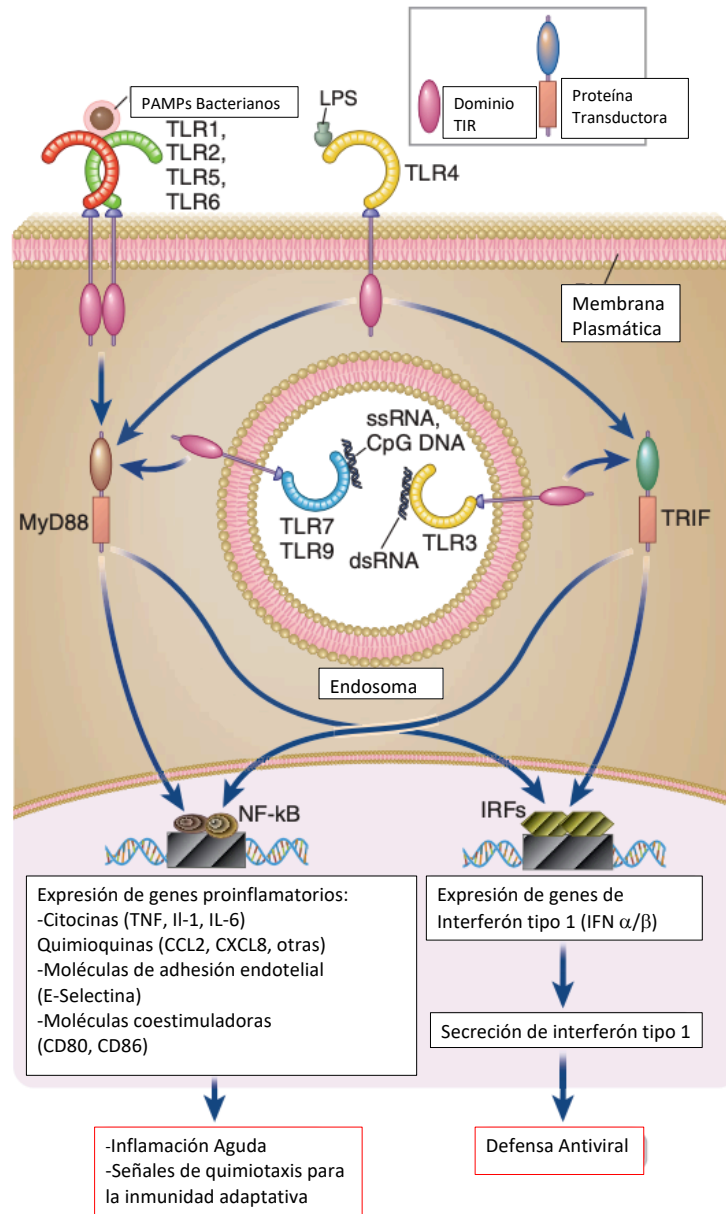


Figura 03 que muestra la activación de los TLR y la cascada de reacciones enzimáticas que produce la misma. Se observan la vía MyD88 y TIRF, que dan lugar a señales de inflamación aguda y quimiotaxis y activación de la respuesta inmune innata por medio de NF-κB y la síntesis de interferón de tipo 1 por medio de IRFs. (adaptado del (16))

TLR: toll like receptor. dsRNA: ácido ribonucleico de doble cadena. ssRNA: ácido ribonucleico de cadena simple. CpG DNA: islas de citosina y guanina en gran concentración unidas por fósforo. PAMP: patrones moleculares de patógenos LPS: lipopolisacárido IFN: interferón TIR: dominio del toll like receptor citoplasmático. IRFs: factores de regulación del interferón. TNF: factor de necrosis tumoral. IL: interleucina. CD: cluster de diferenciación CCL: ligando de quimiocinas CXCL: citocinas quimiotácticas.

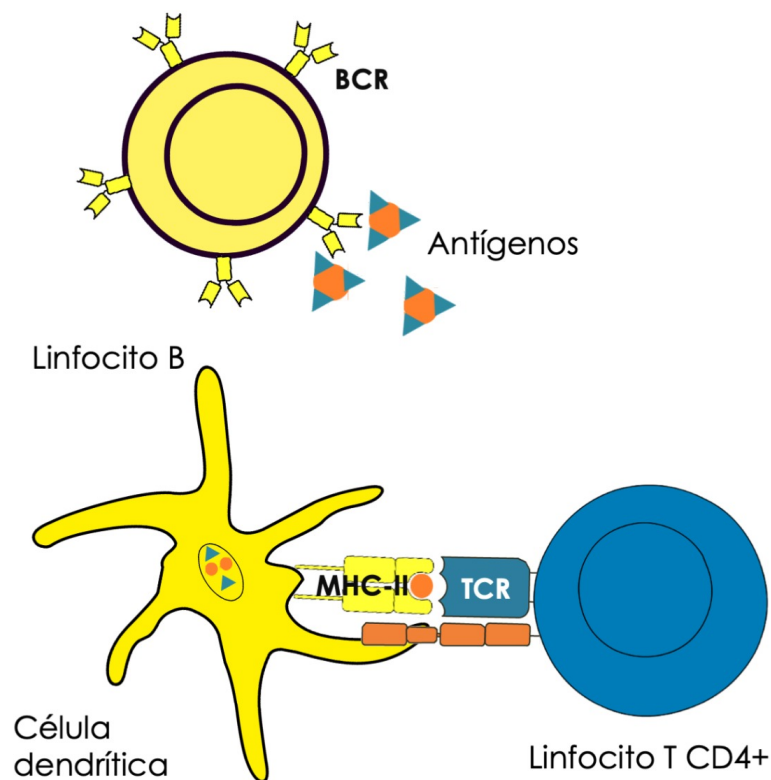


Figura 04, de elaboración propia, que muestra la interacción entre el complejo mayor de histocompatibilidad II y el receptor de las células T para comenzar la presentación de un antígeno. Se observa también un linfocito B, quien reconoce los antígenos por medio del receptor BCR también.

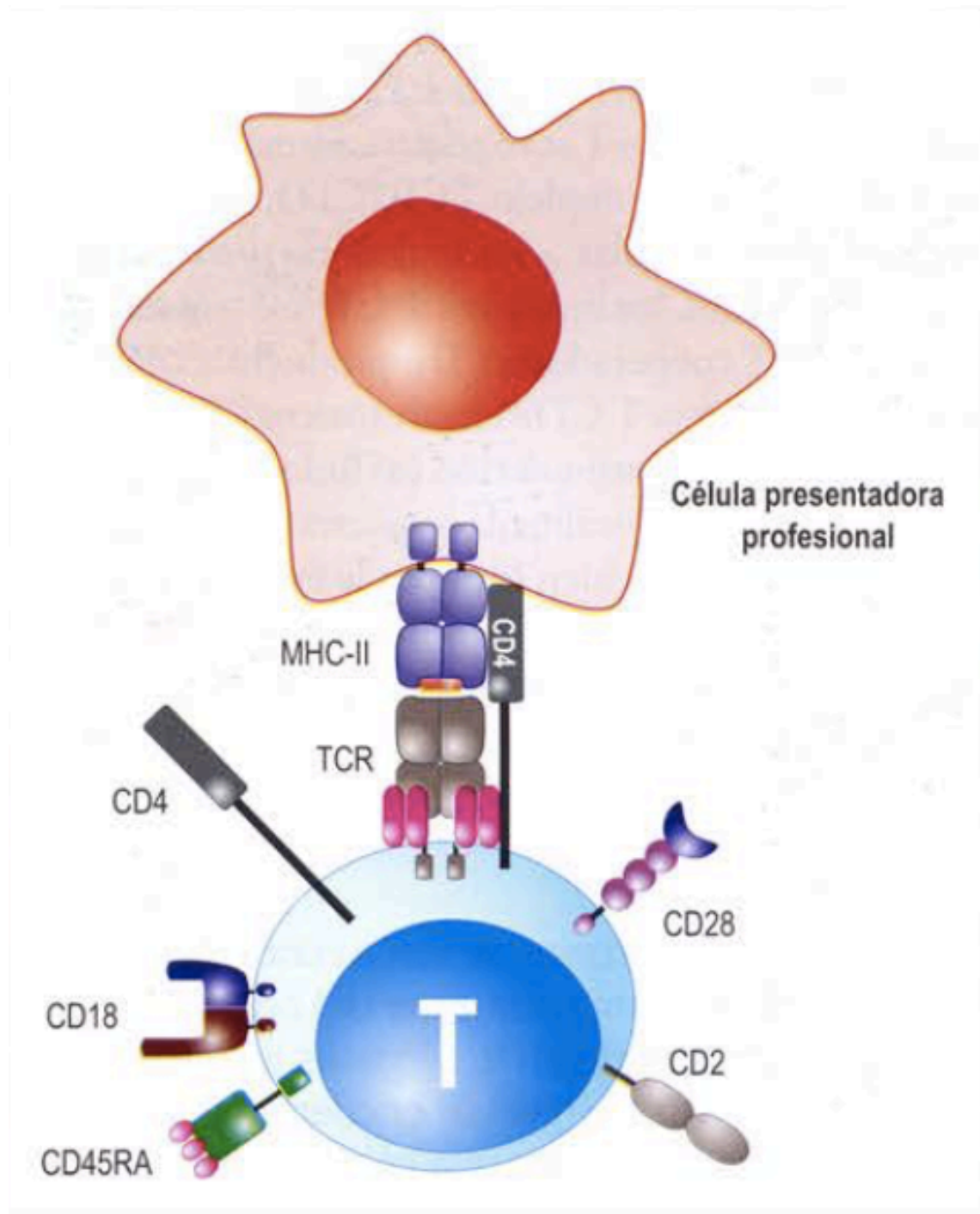


Figura 05 que muestra la presentación de un antígeno por medio de una CPA a un linfocito T CD4 virgen (tomado del (42))

CD: cluster de diferenciación

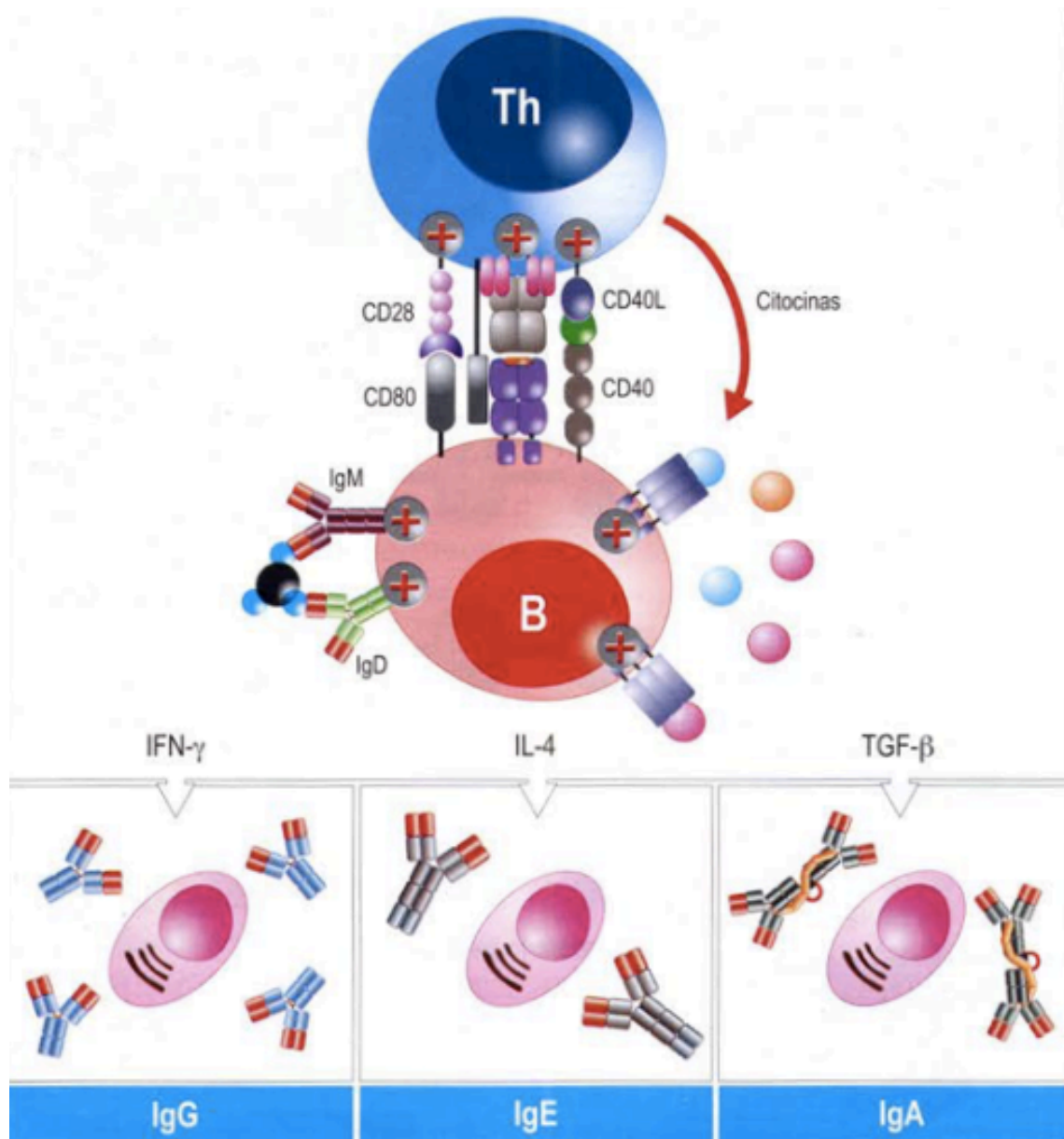


Figura 06 que muestra la activación de un linfocito B y su consecuente transformación a célula plasmática (que dará lugar a la síntesis de determinados Ac ante la presencia de diferentes moléculas inflamatorias) tras la quimiotaxis entre linfocito TCD4 y linfocito B activado.

CD: cluster de diferenciación. Ig: Inmunoglobulina. Th: linfocito T helper. B: linfocito B.. IFN: Interferón. IL: Interleucina. TGF: factor de crecimiento tumoral.

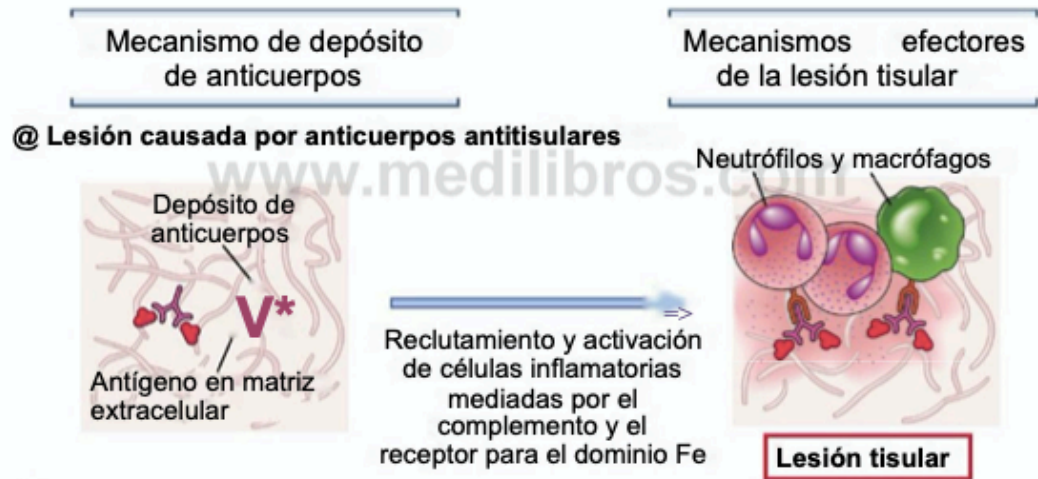


Figura 07, tomada de (16), donde se muestra la fisiopatología de una reacción de hipersensibilidad tipo II

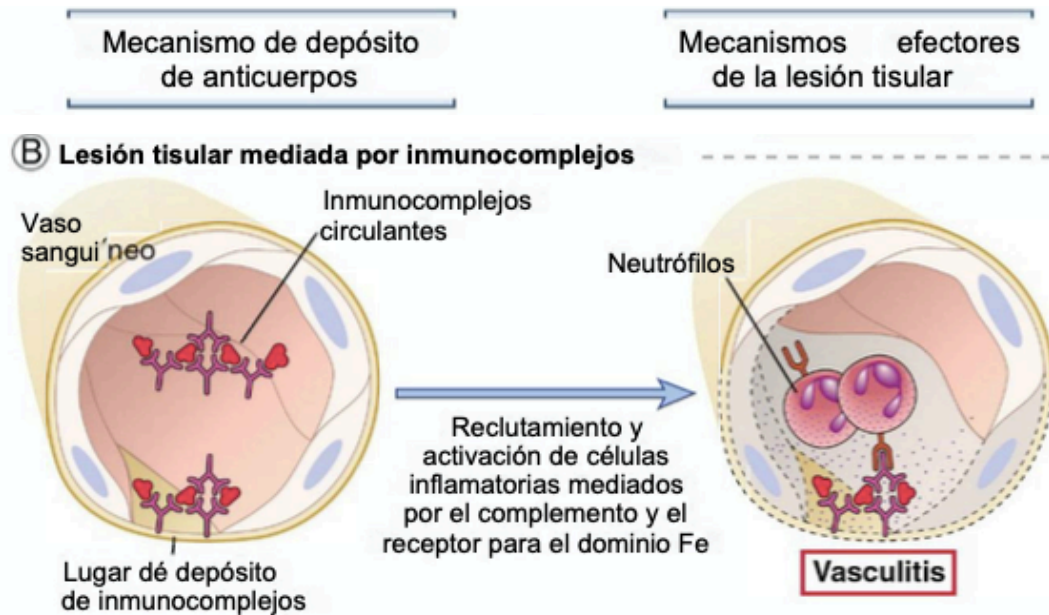


Figura 08, tomada de (16), que muestra la fisiopatología de una reacción de hipersensibilidad tipo III

10.2. Anexo II (Tablas)

Tabla 02 que muestra los anticuerpos del LES. Adaptada del Klippel (43).

Anticuerpos	Frecuencia (%)	Asociaciones Clínicas	Relación con la Actividad de la Enfermedad
ANA	>90	Inespecífico	Uso diagnóstico, muy inespecíficos
Anti- dsDNA	40-60	Nefritis	Pueden predecir un brote y se asocian con ellos
Anti-RNP	30-40	Fenómeno de Raynaud, Musculoesqueléticas	No permite determinar la actividad
Antiribosomal-P	10-20	Afección del SNC difusa, psicosis, depresión mayor	No permite determinar la actividad
Anti-SSA/Ro	30-45	Ojo seco, boca seca, lupus neonatal, fotosensibilidad, lupus subagudo subcutáneo	No permite determinar la actividad
Anti-SSB/La	10-15	Ojo seco, boca seca, lupus neonatal, fotosensibilidad, lupus subagudo subcutáneo	No permite determinar la actividad
Antifosfolípido	30	Alteraciones de la coagulación	Variado
dsDNA: ácido desoxirribonucleico de doble cadena. RNP: ribonucleoproteína. SSB y SSA: ácido desoxirribonucleico de cadena simple antichaperona del ácido ribonucleico.			

Tabla 03, tomada de (44) que muestra la escala de actividad lúpica de SLEDAI

Parámetros	Puntuación	Características
Convulsiones	8	Reciente, excluir metabólico, drogas e infecciones
Psicosis	8	Perturbación severa de la percepción de la realidad, alucinación, incoherencia Disociación, catatonía
Síndrome orgánico cerebral	8	Alteraciones de las funciones mentales/intelectuales, pérdida de conciencia, atención, incoherencia, insomnio, mareo
Trastornos visuales	8	Cambios en retina por LES, excluir por HTA
Cefalea Intensa	8	Cefalea intensa, persistente, migrañosa, no responde a tratamiento
Trastornos de los pares craneales	8	Neuropatía motora SNC
Evento cerebral vascular	8	Excluir HTA, tromboembolia
Vasculitis	8	Ulceración, gangrena, nódulos blandos, infarto periungueal, biopsia (+)
Artritis	4	Articulaciones
Miositis	4	Mialgias, debilidad proximal, elevación CPK, aldolasa elevada, electromiografía alteración en biopsia
Cilindros urinarios	4	Hialinos, hematocitos. Granulares en orina
Hematuria	4	>5g/campo
Proteinuria	4	>0,5mg/24h o elevado
Piuria	4	>5 leucocitos/campo
LES: lupus eritematoso sistémico. HTA: hipertensión arterial. SNC: sistema nervioso central. C: complemento		

Tabla 03, tomada de (44) que muestra la escala de actividad lúpica de SLEDAI

Parámetros	Puntuación	Características
Eritema malar	2	Erupción en la piel. Nuevo episodio o recurrente rash inflamatorio
Alopecia	2	Nueva o recurrente
Úlceras en mucosas	2	Orales o nasales
Pleuresia	2	Dolor pleurítico + frote, engrosamiento pleural
Pericarditis	2	Dolor precordial +, frote en efusión, alteración electrocardiograma, ergometría
Hipocomplementemia	2	Disminución de C3 y C4.
Aumento unión ADN	2	>25%
Fiebre	1	>38°C
Trombocitopenia	1	<100.000/mm ³
Leucopenia	1	<3.000/mm ³
LES: lupus eritematoso sistémico. HTA: hipertensión arterial. SNC: sistema nervioso central. C: complemento		

Tabla 04, tomada de (5), que muestra los ítems que se valoran en el índice de SLICC para determinar el grado de daño producido por el LES

<i>Item</i>	Score	Puntuación
<i>Ocular</i> (ambos ojos, por evaluación clínica)		
Catarata	1	
Cambios en la retina o atrofia óptica	1	
<i>Neuropsiquiátrico</i>		
Afectación cognitiva(déficit de memoria, dificultad en el cálculo, dificultad para la concentración, dificultad con el lenguaje escrito o hablado, deterioro en el nivel de adaptación) o psicosis mayor	1	
Convulsiones ⁵ que requiriesen tratamiento durante 6 meses	1	
ACV (<i>score</i> 2 si >1)	1 (2)	
Neuropatía craneal o periférica (excluir neuropatía óptica)	1	
Mielitis transversa	1	
<i>Renal</i>		
Filtrado glomerular medido o calculado <50%	1	
Proteinuria >3,5 grs/24 horas	1	
Enfermedad renal terminal (independientemente de diálisis O trasplante)	3	
<i>Pulmonar</i>		
Hipertensión pulmonar (aumento del VD o refuerzo del P2)	1	
Fibrosis pulmonar (examen físico y radiológico)	1	
Pulmón encogido (Rx)	1	
Fibrosis pleural (Rx)	1	
Infarto pulmonar (Rx)	1	
Resección por causa distinta de neoplasia	1	
<i>Cardiovascular</i>		
Angina o <i>bypass</i> coronario	1	
Infarto de miocardio (<i>score</i> 2 si >1)	1 (2)	

Tabla 04, tomada de (5), que muestra los ítems que se valoran en el índice de SLICC para determinar el grado de daño producido por el LES

<i>Item</i>	Score	Puntuación
Miocardopatía (disfunción ventricular)	1	
Enfermedad valvular (soplo diastólico o sistólico >3/6)	1	
Pericarditis durante 6 meses o pericardiectomía	1	
<i>Sistema vascular periférico</i>		
Claudicación durante 6 meses	1	
Ulceración con pérdida de partes blandas	1	
Pérdida de tejido significativa y permanente (por ejemplo pérdida de dedos o miembros). Score 2 si >1 localización	1 (2)	
Trombosis venosa con tumefacción, ulceración o éstasis venoso)	1	
<i>Gastrointestinal</i>		
Infarto o resección de duodeno “terminal”, bazo, hígado o vesícula biliar por cualquier causa. Score 2 si >1	1 (2)	
Insuficiencia mesentérica	1	
Peritonitis crónica	1	
Estenosis o cirugía del tracto gastrointestinal superior	1	
<i>Musculoesquelético</i>		
Atrofia muscular o debilidad	1	
Artritis erosiva o deformante (incluyendo deformidades reductibles, y excluyendo necrosis avascular)	1	
Osteoporosis con fractura o aplastamiento vertebral (excluyendo necrosis avascular)	1	
Necrosis avascular. Score 2 si >1	1 (2)	
<i>Cutáneo</i>		
Alopecia crónica cicatricial	1	
Cicatrices extensas	1	
Úlceras cutáneas (excluyendo tumores) durante > 6 meses	1	
<i>Fallo gonadal prematuro</i>	1	
<i>Diabetes (indistintamente del tratamiento)</i>	1	



Tabla 04, tomada de (5), que muestra los ítems que se valoran en el índice de SLICC para determinar el grado de daño producido por el LES

<i>Item</i>	Score	Puntuación
<i>Malignidad (excluyendo displasia) score 2 si >1</i>	1 (2)	
<i>Total</i>		

Tabla 05, tomada de (45) que muestra los diferentes criterios empleados según el colegio americano de reumatología para clasificar a un paciente de LES.

Hallazgo	Manifestación Clínica
Manifestaciones Cutáneas Agudas	Eritema Malar
	Fotosensibilidad
Manifestaciones Musculocutáneas Crónicas	Rash Discoide
	Úlceras Orales/Nasales
	Artritis
Serositis	Pleuritis o pericarditis
Compromiso Renal	Proteinuria o cilindruria
Compromiso Neurológico	Convulsiones o Psicosis
Citopenias	Anemia hemolítica o leucopenia (<4000), linfopenia (<1.500), o trombocitopenia (<100.000)
Autoanticuerpos	ANA (en ausencia de fármacos asociados a LES inducido por fármacos)
	Anti-ADN o anti-SM o antifosfolípidicos (Anticoagulante Lúpico o Anticardiolipina IgG o IgM o falsa serología luética no treponémica)

10.3. Anexo III (Resultados)

Tabla 08. Valores analíticos de los pacientes con LES.

Variable	Media (SD) Mediana (Q1; Q3)	Variable	Media (SD) Mediana (Q1; Q3)
Factor reumatoide	34,79 (129,59) 5 (4, 9)	Hemoglobina	13,29 (1,32) 13,6 (12,4; 14)
Anti-cardiolipina IgG	7,63 (13,72) 2,6 (1,5; 6,35)	Hematíes	4,45 (0,43) 4,43 (4,2; 4,7)
Anti-cardiolipina IgM	9,71 (15,69) 4,8 (2,8; 8,25)	VCM	90,41 (7,27) 91 (87; 93)
TTPA	41,57 (37,26) 33,2 (30; 38,57)	Hematocrito	40,21 (3,52) 40,5 (38,3; 42,3)
Anti-beta2- glicoproteína IgG	11,08 (20,65) 4,25 (3,02; 7,38)	Leucocitos	5,98 (2,9) 5,5 (4,09; 6,92)
Anti-beta2- glicoproteína IgM	7,21 (14,23) 3,1 (1,6; 6,2)	Linfocitos	1,44 (0,73) 1,28 (0,97; 1,8)
Anti-Ro	61,83 (81,74) 6,15 (1,08; 117,9)	Neutrófilos	3,85 (2,54) 3,44 (2,43; 4,54)
Anti-La	27,79 (61,32) 2,15 (0,98; 10,47)	Plaquetas	243,34 (85,16) 237 (197; 288)
Anti-Sm	6,1 (21,58) 2,45 (1; 3,9)	Proteínas	7,24 (1,07) 7,4 (6,9; 7,7)
Anti-RNP	17,47 (50,37) 1,65 (0,1; 4,08)	Albumina	4,2 (0,38) 4,2 (4; 4,4)
PCR	4,98 (10,9) 2,5 (1,2; 4,32)	Calcio	9,51 (0,42) 9,5 (9,2; 9,8)
VSG	26,16 (20,01) 20 (10; 37,75)	Fósforo	3,48 (0,58) 3,55 (3,1; 3,8)
C3	107,42 (27,95) 109 (87; 128)	GOT	25,8 (9,1) 24 (20; 28)

Tabla 08. Valores analíticos de los pacientes con LES.

Variable	Media (SD) Mediana (Q1; Q3)	Variable	Media (SD) Mediana (Q1; Q3)
C4	18,19 (8,99) 18 (12; 23)	GPT	22 (14,05) 18 (14; 24)
Anti-DNA	29,94 (50,92) 6,9 (0,6; 37)	GGT	27,12 (18,66) 21 (15; 33)
25-OH-vitD	28,66 (13,31) 25,8 (20,08; 35,42)	Bilirrubina	0,53 (0,19) 0,48 (0,41; 0,64)
Glucosa	89,43 (19,52) 86 (80; 95)	Fosfatasas alcalinas	73,99 (21,67) 71 (58,5; 87,5)
Colesterol total	199,14 (38,07) 199 (175,25; 225,25)	Filtrado glomerular	94,06 (19,83) 98 (86; 107)
Colesterol HDL	59,08 (18,43) 55 (48; 67)	Creatinina	0,77 (0,29) 0,7 (0,64; 0,81)
Colesterol LDL	122,45 (33,12) 118,5 (99,5; 146,25)	CK	88,18 (97,48) 66,5 (47,75; 98,75)
Triglicéridos	110,27 (56,67) 96,5 (67,25; 137,25)	Ácido úrico	4,77 (1,43) 4,3 (3,8; 5,6)

10.4. Anexo IV (Variables)

Variables recogidas para la realización del estudio

10.4.1. Demográficas

- Edad: Variable cuantitativa continua/cualitativa discreta
- Sexo: (hombre/mujer): variable cualitativa dicotómica

10.4.2. Clínicas

- Presencia de otras enfermedades reumatológicas: variable cualitativa discreta
- Distribución por Edad de Infecciones Víricas: variable cualitativa discreta
- Coinfecciones: variable cualitativa discreta
- Tipo de virus responsable de la infección: variable cualitativa discreta
- EVA: variable cualitativa discreta
- Índice de SLEDAI Total: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLEDAI del Sistema Nervioso: variable cuantitativa continua
- Valor para el Índice de SLEDAI del Sistema Mucocutáneo: variable cuantitativa discreta
- Valor para el Índice de SLEDAI del Sistema Musculoesquelético: variable cuantitativa discreta
- Valor para el Índice de SLEDAI para las Serosas: variable cuantitativa discreta
- Valor para el Índice de SLEDAI para la Fiebre: variable cuantitativa discreta
- Valor para el Índice de SLEDAI para la Analítica: variable cuantitativa discreta
- Valor para el Índice de SLEDAI para la Orina: variable cuantitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR Total: variable cualitativa discreta

- Valor para el Índice de SLICC/ACR Ocular: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR Neuropsiquiátrico: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR Renal: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR Pulmonar: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR Cardiovascular: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR Vascular Periférico: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR Gastrointestinal: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR Musculoesquelético: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR Cutáneo: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR por Fallo Gonadal: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR por Diabetes: variable cualitativa discreta
- Valor para el Índice de SLICC/ACR por Neoplasia: variable cualitativa discreta

10.4.3. Analíticas

- TLR7: variable cuantitativa
- PCR: variable cuantitativa continua
- VSG: variable cuantitativa discreta
- Factor Reumatoide: variable cuantitativa discreta
- Anticoagulante Lúpico: variable cualitativa dicotómica
- Anti-Cardiolipina IgG: variable cuantitativa continua
- Anti-Cardiolipina IgM: variable cuantitativa continua
- TTPA: variable cuantitativa continua
- Anti- β_2 -Glicoproteína IgG: variable cuantitativa continua
- Anti- β_2 -Glicoproteína IgM: variable cuantitativa continua
- Anti-dsDNA: variable cuantitativa discreta
- ANAs: variable cualitativa dicotómica
- Patrón ANAs: variable cualitativa discreta
- ANAs Título: variable cuantitativa discreta
- Anti-Ro: variable cuantitativa continua
- Anti-La: variable cuantitativa continua
- Anti-SM: variable cuantitativa continua
- Anti-RNP: variable cuantitativa continua
- C3: variable cuantitativa discreta
- C4: variable cuantitativa discreta
- 25-OH-VITD: variable cuantitativa continua
- Hemoglobina: variable cuantitativa continua
- Hematies: variable cuantitativa continua
- VCM: variable cuantitativa discreta
- Hematocrito: variable cuantitativa continua
- Leucocitos: variable cuantitativa continua
- Linfocitos: variable cuantitativa continua
- Neutrófilos: variable cuantitativa continua
- Plaquetas: variable cuantitativa discreta
- Proteínas: variable cuantitativa continua



- Albúmina: variable cuantitativa continua
- Calcio: variable cuantitativa continua
- Fósforo: variable cuantitativa continua
- GOT: variable cuantitativa discreta
- GPT: variable cuantitativa discreta
- GGT: variable cuantitativa discreta
- Bilirrubina: variable cuantitativa continua
- Fosfatasa Alcalina: variable cuantitativa discreta
- Colesterol Total: variable cuantitativa discreta
- Colesterol HDL: variable cuantitativa discreta
- Colesterol LDL: variable cuantitativa discreta
- Triglicéridos: variable cuantitativa discreta
- Ácido Úrico: variable cuantitativa continua
- Glucosa: variable cuantitativa discreta
- Proteinograma: variable cualitativa dicotómica
- Filtrado Glomerular: variable cuantitativa discreta
- Creatina: variable cuantitativa continua
- CK: variable cuantitativa discreta
- Proteinuria: variable cuantitativa continua
- Glucosuria: variable cuantitativa continua
- Leucocitos en Orina: variable cualitativa discreta
- Hematíes en Orina: variable cualitativa discreta
- Nitritos en Orina: variable cualitativa discreta



(Página dejada en blanco deliberadamente)

11. Bibliografía

1. Pan Q, Liu Z, Liao S, Ye L, Lu X, Chen X, et al. Current mechanistic insights into the role of infection in systemic lupus erythematosus. *Biomed Pharmacother*. 2019;117(June):109122.
2. Moulton VR, Suarez-fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: Cellular Perspective. *Trends Mol Med*. 2017;23(7):615–35.
3. Battista, M. Di, G. Governato, E. Marcucci, E. Elefante, A. Tripoli, D. Zucchi, C. Tani AA. One year in review 2020: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(4):763–77.
4. Cameron B. Speyer1 KHC. Cigarette Smoking and the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Physiol Behav*. 2017;176(10):139–48.
5. López MA, Criado AB, Alonso RB, Cruz BH, Luezas JM, Fernández SM, et al. *Manual SER de Enfermedades Reumáticas*. 6th ed. Madrid: Elsevier; 2014. 659 p.
6. D. Zucchi, E. Elefante, E. Calabresi, V. Signorini, A. Bortoluzzi CT. One year in review: novelties in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(6):715–22.
7. Jasmine N. Stannard and J. Michelle Kahlenberg. Cutaneous Lupus Erythematosus: Updates on Pathogenesis and Associations with Systemic Lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(5):453–9.
8. Kwon, Chun, Kim, Mak. Update on the Genetics of Systemic Lupus Erythematosus: Genome-Wide Association Studies and Beyond. *Cells* [Internet]. 2019 Sep 30;8(10):1180. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/10/1180>
9. Husakova M. Micrornas in the key events of systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Biomed Pap*. 2016;160(3):327–42.
10. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2016 Sep;28(5):497–505. Available from: <https://journals.lww.com/00002281-201609000-00007>
11. AJ. C. *Principles of Molecular Virology*. 4th ed. Academic, editor. San Diego; 2005.
12. Murray, Rosenthal P. *Microbiología Médica*. 8th ed. Barcelona: Elsevier; 2017.
13. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in

- systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(10):565–79.
14. Friedrich S-K, Lang PA, Friebus-Kardash J, Duhan V, Bezgovsek J, Lang KS. Mechanisms of lymphatic system-specific viral replication and its potential role in autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2019 Jan;195(1):64–73. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cei.13241>
 15. Lenert P. Nucleic acid sensing receptors in systemic lupus erythematosus: development of novel DNA- and/or RNA-like analogues for treating lupus. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2010 Jun;161(2):no-no. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2249.2010.04176.x>
 16. Abbas, Abul K, Lichtman AH and PS. *Inmunología Básica Funciones y trastornos del Sistema inmunitario*. 9th ed. Barcelona: Elsevier; 2019.
 17. A. Pokrywka, A. Zembron-Lacny, Katarzyna Baldy-Chudzik, J. Orysiak, D. Sitkowski MB. The influence of hypoxic physical activity on cfDNA as a new marker of vascular inflammation. *Arch Med Sci*. 2015;
 18. Wu YW, Tang W, Zuo JP. Toll-like receptors: Potential targets for lupus treatment. *Acta Pharmacol Sin*. 2015;36(12):1395–407.
 19. Farris AD, Horton CG, Pan ZJ. Targeting toll-like receptors for treatment of SLE. *Mediators Inflamm*. 2010;2010.
 20. Jayapal V. Type II Hypersensitivity. In: *Fundamentals of Medical Immunology* [Internet]. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.; 2007 [cited 2021 May 5]. p. 162–162. Available from: <https://www.jaypeedigital.com/book/9788184480481/chapter/ch16>
 21. Usman N AP. Type III Hypersensitivity Reaction. [Internet]. *StatPearls*. 2020 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559122/>
 22. Goering R, Dockrell H, Zuckerman M, et al. *Mims' Medical Microbiology*. 4th ed. Edinburgh: Mosby; 2008.
 23. Richamn DD, Whitney RJ HF. *Clinical Virology*. 3rd ed. Washington DC: American Society Microbiology Press; 2009.
 24. Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR et al. *Principles of Virology: Molecular, Biology, Pathogenesis and Control of Animal Viruses*. 3rd ed. Washington DC: American Society for Microbiology Press; 2009.
 25. Fitzpatrick TB, Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. *Fitzpatrick atlas de*

- dermatología clínica. 2014.
26. Iñigo Rúa-Figueroa Fernández De Larrinoa, Jaime Calvo Alén, María José Cuadrado Lozano, María Mercedes Freire González, Víctor M. Martínez-Taboada, Santiago Muñoz Fernández EÚA. Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas. 1st ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
 27. Deijns SJ, Broen JCA, Kruyt ND, Schubart CD, Andreoli L, Tincani A, et al. The immunologic etiology of psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: A narrative review on the role of the blood brain barrier, antibodies, cytokines and chemokines. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020;19(8):102592. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102592>
 28. Clancy RM, Markham AJ, Buyon JP. Endosomal Toll-like receptors in clinically overt and silent autoimmunity. *Immunol Rev* [Internet]. 2016 Jan;269(1):76–84. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/imr.12383>
 29. Da Cuña Vicente R, Moreno Gómez E, Gallego Matey E, Calvo Romero C, Solís Sánchez P, Herrero Izquierdo JM. Osteoartropatía hipertrófica: Diagnóstico de exclusión en paciente con acropaquias. *An Pediatr*. 2012;77(2):141–2.
 30. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-an. *Autoimmun Rev*. 2018;17(3):316–22.
 31. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos. 2013;
 32. Fillatreau S, Manfroi B, Dörner T. Toll-like receptor signalling in B cells during systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(2):98–108.
 33. Laffont S, Seillet C, Guéry J-C. Estrogen Receptor-Dependent Regulation of Dendritic Cell Development and Function. *Front Immunol* [Internet]. 2017 Feb 10;8(FEB). Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00108/full>
 34. Comité Asesor de Vacunas de la APE. Varicela [Internet]. Madrid; 2018. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/enfermedades/varicela>
 35. Collados Navas R, Casado García J. Infección congénita por citomegalovirus: La

- gran desconocida. *Semergen*. 2011;37(10):549–53.
36. Maialen Berridi Agirre; Laura García Avís. Herpes simple no genital [Internet]. Guía Clínica para el Herpes Simple no Genital. 2019 [cited 2021 May 9]. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/herpes-simple-no-genital/>
 37. Ruiz de Alegría Puig C, Balbás García de Bustos R, Herrera González MC, Martínez-Bernal MA. Seroprevalencia del parvovirus B19 humano en la población ambulatoria de Cantabria, norte de España. *An Pediatr* [Internet]. 2009 Nov;71(5):475–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403309004615>
 38. Moreno D, Alegre F, García-González N. Virología, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHB. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2004;27(2):7–16. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000400002&lng=en&nrm=iso&tlng=en
 39. Miguel Bruguera XF. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:113–7.
 40. Soriano V, Ramos J, Barreiro P, Fernandez-Montero J. AIDS Clinical Research in Spain—Large HIV Population, Geniality of Doctors, and Missing Opportunities. *Viruses* [Internet]. 2018 May 30;10(6):293. Available from: <http://www.mdpi.com/1999-4915/10/6/293>
 41. Hurtado C, Rojas-Gualdrón D, Vásquez-Trespalcacios EM, Pineda R, Jenks S, Vásquez G, et al. P63 Abnormal distribution of CD27 + IgD + unswitched and CD27 + IgD - switched memory B cells in SLE patients exposed to organic solvents. In: Poster presentations [Internet]. Lupus Foundation of America; 2020. p. A59.2-A59. Available from: <https://lupus.bmj.com/lookup/doi/10.1136/lupus-2020-eurolupus.1110>
 42. Regueiro JR. *Inmunología. Biología y Patología del Sistema Inmunitario*. 4th ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2012.
 43. John H. Klippel, MD, Joh H. Stone, MD, MPH, Leslie J. Crofford, MD, Patience H. White, MD, MA. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th ed. Journal of the American Medical Association. New York: Springer; 2008.
 44. Giovanetti K, Sigua Rodriguez EA, Pacheco L, Portela Figuereido E, Albergaria Barbosa JR. Mesiodens. Reporte de caso. *Rev Fac Odontol* [Internet]. 2016 Jan;28(1):442–54. Available from:



<https://revistas.udea.edu.co/index.php/odont/article/view/18401>

45. Arango C, Mosquera C. Evaluación de los criterios de clasificación SLICC en pacientes con lupus eritematoso sistémico juvenil seguidos en una clínica pediátrica de Bogotá, Colombia. Rev Colomb Reumatol [Internet]. 2018 Apr;25(2):99–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0121812318300070>

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE TLR7 EN PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO E INFECCIÓN VIRAL PREVIA.

Autores: Jose María Milián Martínez, Samuel Leal Rodríguez
 Tutor: Jose Andrés Román Ivorra

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica. En su patogénesis intervienen los **receptores Toll-like (TLR) 7 y 9**, que activan las vías de interferón e intervienen en la **respuesta inmune frente a virus**.

Objetivos

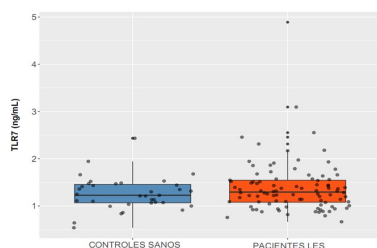
El **objetivo principal** es analizar la posible asociación entre **niveles elevados de TLR7** y las **infecciones virales** sufridas por los pacientes con diagnóstico de LES.

Metodología

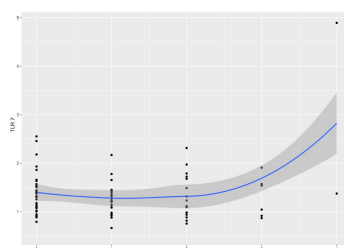
Se llevó a cabo un **estudio transversal** en pacientes mayores de edad con diagnóstico de LES según criterios SLICC/ACR 2012 y controles sanos procedentes del Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Se obtuvieron datos clínicos y demográficos a través de la Historia Clínica electrónica. La extracción del suero y el cálculo de índices de actividad se llevó a cabo en una única visita entre los años 2014 y 2016. *La concentración sérica de TLR7 se determinó mediante enzoinmunoanálisis (ELISA)*. El análisis estadístico se llevó a cabo con software R.

Resultados

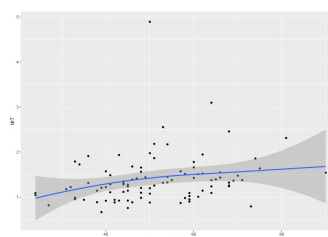
Participaron un total de 94 pacientes con LES y 35 controles sanos. El valor medio de TLR7 en ambos grupos fue de 1,39 (DE: 0,56) ng/mL y 1,26 (DE: 0,36) ng/mL, respectivamente, **sin diferencias estadísticamente significativas**. (Gráfica 1) La concentración de TLR7 se encontró asociada al **número de infecciones virales previas** ($P=0,0422$) y la **edad** ($P=0,0046$). (Gráficas 2 y 3) No se halló asociación entre la concentración de TLR7 y el sexo, índices de actividad, material genético del virus o perfil de autoinmunidad.



Gráfica 1 que muestra la concentración sérica para los controles sanos y los pacientes con LES



Gráfica 2: Concentración de TLR7 en función del número de infecciones por virus ADN



Gráfica 3: Distribución de los niveles de TLR7 en función de la edad de los individuos

Conclusiones

- La prevalencia de infecciones por virus ADN en pacientes con LES es del 56% y por virus ARN 1%. La prevalencia en los pacientes con LES e infecciones por virus ADN y ARN es del 6%.
- Los pacientes con LES cuentan con valores séricos elevados de ENA en un 52,12%, de anticuerpos antifosfolípido en un 31,91%. Un 25,53% presentan coagulante lúpico. Pese a estos ascensos, **no existen relaciones estadísticamente significativas que los asocien a niveles elevados de TLR7**.
- Los pacientes que presenten **mayor cantidad de infecciones virales previas** por virus ADN contarán con **mayores niveles de TLR7**.
- El 26,6% de los pacientes de la muestra presenta un parámetro de SLEDAI de actividad de la enfermedad en rango moderado-alto, pero **no existe relación estadísticamente significativa entre este parámetro obtenido y los niveles de TLR7**.